

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005 年 9 月 15 日 (15.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/085241 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 417/04, A61K  
31/426, 31/427, 31/428, 31/4439, 31/454, 45/00, A61P  
1/16, 11/00, 13/12, 17/14, 27/02, 43/00, C07D 277/24,  
417/06, 417/14 // A61K 7/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003755

(22) 国際出願日: 2005 年 3 月 4 日 (04.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2004-062321 2004 年 3 月 5 日 (05.03.2004) JP  
特願 2004-344307  
2004 年 11 月 29 日 (29.11.2004) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬  
株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番地  
1 号 Tokyo (JP).

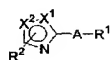
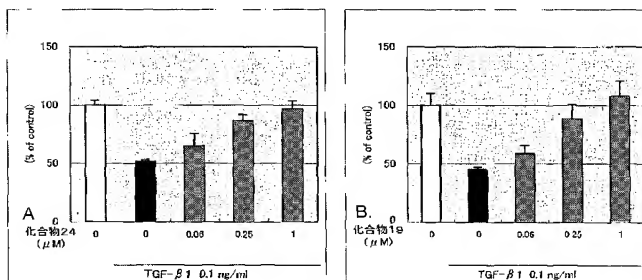
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 正和 (SATO,  
Masakazu) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁  
目 2 4 番地 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 松  
永 結子 (MATSUNAGA, Yuko) [JP/JP]; 〒1708633 東京  
都豊島区高田 3 丁目 2 4 番地 1 号 大正製薬株式会  
社内 Tokyo (JP). 浅沼 肇 (ASANUMA, Hajime) [JP/JP];  
〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番地 1 号 大  
正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 天田 英明 (AMADA,  
Hideaki) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁  
目 2 4 番地 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 小網  
武史 (KOAMI, Takeshi) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊  
島区高田 3 丁目 2 4 番地 1 号 大正製薬株式会社内  
Tokyo (JP). 高山 哲男 (TAKAYAMA, Tetsuo) [JP/JP]; 〒  
1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番地 1 号 大正  
製薬株式会社内 Tokyo (JP). 薮内 哲也 (YABUUCHI,  
Tetsuya) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁  
目 2 4 番地 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 塩澤  
史康 (SHIOZAWA, Fumiyasu) [JP/JP]; 〒1708633 東京

[続葉有]

(54) Title: THIAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: チアゾール誘導体

A... COMPOUND 24  
B... COMPOUND 19(57) Abstract: A thiazolylimidazole derivative represented by the formula (wherein X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are different and each represents sulfur or carbon; R<sup>1</sup> represents phenyl, substituted phenyl, phenyl fused with a heteroaromatic ring, pyridyl, or pyridyl fused with a heteroaromatic ring; R<sup>2</sup> represents hydrogen, halogeno, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkyl substituted by one to five halogen atoms, C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>1-6</sub> alkanoyl, or C<sub>1-5</sub> hydroxyalkyl; and A represents a group represented by the following formula) or a pharmaceutically acceptable salt of the derivative; and an ALK 5 inhibitor, therapeutic agent for alopecia, or hair restorer each containing the derivative or salt as an active ingredient. The derivative or salt is a substance inhibiting ALK 5, which is a TGF-β type-I receptor. The hair growth preparation or hair restorer is based on a novel function.

[続葉有]



都豊島区高田3丁目2番地1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 片貝 博典 (KATAKAI, Hironori) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目2番地1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 梅宮 広樹 (UMEMIYA, Hiroki) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目2番地1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 池田 明子 (IKEDA, Akiko) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目2番地1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,

NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

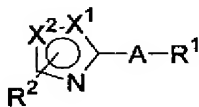
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

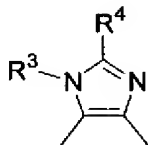
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

式



(式中、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>は相異なつて硫黄原子又は炭素原子を表し、R<sup>1</sup>はフェニル基;置換されたフェニル基;複素芳香環と縮合したフェニル基;ピリジル基;又は複素芳香環と縮合したピリジル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1〜6個のアルキル基、1〜5個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1〜6個のアルキル基、炭素原子数1〜6個のアルコキシ基、炭素原子数1〜6個のアルカノイル基又は炭素原子数1〜5個のヒドロキシアルキル基を示し、Aは式



で示される基を示す。)で表されるチアゾリルイミダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩、及びこれらを有効成分とするALK5阻害剤、脱毛症治療剤又は育毛剤。

本発明は、TGF-βのI型受容体であるALK5を阻害する物質の提供及び新規な作用に基づく発毛剤又は育毛剤を提供するものである。

## 明 細 書

## チアゾール誘導体

## 技術分野

- [0001] 本発明は、TGF- $\beta$  のI型受容体であるactivin receptor-like kinase 5 (ALK5) の阻害作用を有する化合物に関するものである。またALK5の機能阻害物質を有効成分とする毛包細胞増殖促進剤、発毛剤及び育毛剤に関するものである。

## 背景技術

- [0002] Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )は、activin, BMPなどと共にTGF- $\beta$  スーパーファミリーに属する分子である。TGF- $\beta$  からのシグナルを細胞内に伝達する受容体は、I型及びII型の2種類があり、共に細胞内にセリン／スレオニンカイネース領域を有する。TGF- $\beta$  が受容体に結合すると、II型受容体がI型受容体をリン酸化し、その結果I型受容体が活性化され、Smad2/3経路又はTAB1/TAK1経路を介して核へシグナルが伝達される。
- [0003] TGF- $\beta$  は極めて多様な生理作用を有することが明らかにされているが、そのひとつとして、細胞外マトリックス構成蛋白質の産生促進と分解抑制を介して、細胞外マトリックスを組織に蓄積させる作用を有することがよく知られている(非特許文献1)。このため、TGF- $\beta$  の持続的な産生亢進やシグナル伝達系の活性化が、多くの線維化疾患を引き起こす原因となっている。例えば、腎臓においては、糸球体腎炎、糖尿病性腎症などの腎疾患における腎間質の線維化や糸球体硬化にTGF- $\beta$  が深く関与していることが(非特許文献2、非特許文献3)、また肝臓においては、TGF- $\beta$  が非実質細胞の細胞外マトリックスの産生を促し、肝線維化症、肝硬変の発症に関与することが示されている(非特許文献4)。その他にも、肺線維化症、増殖性硝子体網膜症など、多数の線維化を伴う難病の病因として、TGF- $\beta$  の機能亢進による細胞外マトリックスの蓄積が挙げられる。
- [0004] ALK5の阻害剤はTGF- $\beta$  /Smadシグナルを遮断することによってTGF- $\beta$  によって惹起される細胞外マトリックスの蓄積を抑制することが報告されており(非特許文献5)、腎、肝、肺などの線維化に伴う様々な疾患に対する治療又は予防のための医薬品

として有用であると考えられる。

- [0005] 一方、TGF- $\beta$  は、上皮細胞、血管内皮細胞、血球細胞、リンパ球など多くの細胞に対して、強力な増殖抑制作用を示すことが知られている(非特許文献6)。毛包においては、TGF- $\beta$  の発現亢進により毛包細胞の増殖抑制／アポトーシスが誘導され、毛周期が成長期から休止期に移行することが報告されており、TGF- $\beta$  が脱毛症の進展に深く関与していることが明らかにされてきた(非特許文献7)。
- [0006] しかしながら、毛包細胞の増殖抑制／アポトーシスに、TGF- $\beta$  受容体からのどのシグナル伝達経路が主要に関与するかは十分に解明されておらず、ALK5阻害剤によるTGF- $\beta$  /Smadシグナルの遮断に基づく脱毛症の予防／治療効果については、未だ報告がない。
- [0007] また、TGF- $\beta$  のI型受容体であるactivin receptor-like kinase 5 (ALK5) の阻害作用を有する物質としては、特許文献1〜5等に記載されているが、本発明のチアゾリルイミダゾール化合物は知られていない。
- [0008] また、本発明の化合物と類似した構造を有するイミダゾール化合物は特許文献6〜14等により公知であるが、これらの化合物についてはactivin receptor-like kinase 5 (ALK5)の阻害作用は報告されていない。
- 特許文献1:国際特許公開WO00/61576号明細書  
特許文献2:国際特許公開WO01/72737号明細書  
特許文献3:国際特許公開WO01/62756号明細書  
特許文献4:国際特許公開WO02/40468号明細書  
特許文献5:国際特許公開WO03/87304号明細書  
特許文献6:国際特許公開WO99/03837号明細書  
特許文献7:国際特許公開WO96/03387号明細書  
特許文献8:国際特許公開WO03/62215号明細書  
特許文献9:国際特許公開WO01/85723号明細書  
特許文献10:国際特許公開WO01/44203号明細書  
特許文献11:日本特許公開JP2001163861号明細書  
特許文献12:日本特許公開JP07112975号明細書

特許文献13:米国特許US6770663

特許文献14:国際特許公開WO 04/005264号明細書

非特許文献1:Massague, Ann Rev Cell Biol 6, 597-641 (1990)

非特許文献2:Okudaら, J Clin Invest 86, 453-462 (1990)

非特許文献3:Borderら, Nature 346, 371-374 (1990)

非特許文献4:Barnardら, Biochim Biophys Acta 1032, 79-87 (1990)

非特許文献5:Grygielkoら, ASN 2002 F-FC022

非特許文献6:Somaら, J Invest Dermatol 111, 948-954 (1998)

非特許文献7:Foitzikら, FASEB J 14, 752-760 (2000)

## 発明の開示

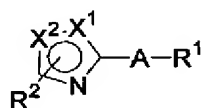
### 発明が解決しようとする課題

- [0009] 本発明は、TGF- $\beta$ のI型受容体であるALK5を阻害する物質の提供及び新規な作用に基づく発毛剤又は育毛剤を提供することを目的とする。

### 課題を解決するための手段

- [0010] 本発明者らは、課題を解決するために種々検討した結果、ALK5阻害剤がTGF- $\beta$ による毛包細胞の増殖抑制を阻害することを見出し、また、ある種の新規な化合物群がALK5を阻害すること及び該化合物群を製造するための中間体を見出し本発明を完成した。

- [0011] すなわち本発明は、下記式(I)



(I)

{式中、

X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>は相異なって硫黄原子又は炭素原子を示し、

R<sup>1</sup>はフェニル基；

ハロゲン原子、炭素原子数1〜6個のアルキル基、炭素原子数1〜6個のアルコキシ

基、ヒドロキシ基、炭素原子数7～12個のフェニルアルコキシ基及び炭素原子数  
1

～6個のアルキルアミノ基から選ばれる1～5個で置換されたフェニル基；

N, O及びSから選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5～7員の複素芳香環  
若

しくは非芳香環と縮合したフェニル基；

ピリジル基；

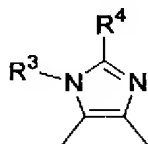
キノリル基；

イソキノリル基；又は

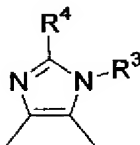
N, O及びSから選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5～7員の複素芳香環と  
縮合したピリジル基を示し、

$R^2$ は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、1～5個のハロゲ  
ン原子で置換された炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコ  
キシ基、炭素原子数1～6個のアルカノイル基又は炭素原子数1～5個のヒドロキシア  
ルキル基を示し、

Aは式



又は



[式中、

$R^3$ は水素原子；

ヒドロキシ基；

炭素原子数1〜6個のアルキル基;

炭素原子数7〜12個のフェニルアルキル基;又は

ヒドロキシ基、炭素原子数1〜6個のアルコキシ基、炭素原子数1〜6個のアルコキシ基で置換された炭素原子数1〜6個のアルコキシ基、炭素原子数1〜6

個

のアルキルアミノ基で置換された炭素原子数1〜6個のアルコキシ基、

で置換された炭素原子数7〜12個のフェニルアルキル基を示し、

R<sup>4</sup>はフェニル基;

ハロゲン原子、炭素原子数1〜6個のアルキル基、炭素原子数1〜6個のアル

コ

キシ基、カルバモイル基及びシアノ基から選ばれる1〜5個で置換されたフェ

ニ

ル基;

水素原子;

炭素原子数1〜12個のアルキル基;

炭素原子数2〜12個のアルケニル基;

炭素原子数3〜7個のシクロアルキル基;

炭素原子数1〜6個のアルコキシ基、ヒドロキシ基、炭素原子数8〜12個のアルコキシフェニルアルコキシ基、フタルイミドイル基、トルエンスルホニルオキシ基、又はモルホリノ基で置換された炭素原子数1〜12個のアルキル基;

1〜5個のハロゲン原子で置換された酸素原子数1〜6個のアルキル基;

オキシ基で置換された炭素原子数3〜9個のシクロアルキル基;

テトラヒドロピラニル基;

4-ピペリジニル基;

炭素原子数1〜6個のアルキル基又はt-ブトキシカルボニル基で置されたピ

ペ

リジニル基;

シクロヘキサンスピロ-2'-(1,3-ジオキサニル)基;

ピロリジン-2-オン-5-イル基；

式  $-Y^1-Z^1-NR^5-Z^2-Y^2-R^6$

(式中、

$Y^1$ 及び $Y^2$ は同一又は相異なって

単結合又は

炭素原子数1〜12個のアルキレン基を示し、

$R^5$ は

水素原子又は

炭素原子数1〜12個のアルキル基を示し、

$Z^1$ 及び $Z^2$ は同一又は相異なって

単結合；

炭素原子数1〜7個のアルキレン基；

$-CO-$ ；

$-CO_2-$ ；

$-SO_2-$ 又は

$-OCO-$ を示し、

$R^6$ は

炭素原子数3〜7個のシクロアルキル基；

1〜3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1〜6個のアルキル基；

炭素原子数2〜6個のアルケニル基；

炭素原子数2〜6個のアルキニル基；

アミノ基；

炭素原子数1〜6個のアルキル基、炭素原子数3〜7個のシクロアルキル基及びt-ブトキシカルボニル基から選ばれる1〜2個で置換されたアミノ基；

ピペリジノ基；

ピペリジニル基、

炭素原子数1〜6個のアルキル基で置換されたピペリジニル基；



ピロリジニル基；

ピペラジニル基；

炭素原子数1〜6個のアルキル基で置換されたピペラジニル基；

モルホリノ基；

ヒドロキシ基；

炭素原子数1〜6個のアルコキシ基；

ヒドロキシ基又は炭素原子数1〜6個のアルコキシ基で置換された炭素原子数1〜6個のアルコキシ基；

オキセタン-2-イル基；

テトラヒドロフラニル基；

テトラヒドロピラニル基；

水素原子；

フェニル基；

炭素原子数1〜4個のアルコキシ基で置換されたフェニル基又はR<sup>6</sup>は当該式中の窒素原子と結合して環を形成する基を示す。)で示される基；又は

式  $-Y^3-CO-R^{41}$

(式中、

Y<sup>3</sup>は

単結合又は

炭素原子数1〜7個のアルキレン基を示し、

R<sup>41</sup>は

ヒドロキシ基；

炭素原子数1〜6個のアルコキシ基；

ピペリジノ基；

炭素原子数1〜6個のアルキル基、炭素原子数5〜10個のモルホリノアルキル基、炭素原子数2〜14個のアルキルアミノアルキル基で置換されたピペラジン-1-イル基；

又は

モルホリノ基を示す。)で示される基を示す。]

で示される基を示す。}で表されるチアゾール誘導体又はその医薬上許容される塩である。

[0012] また、他の本発明は、前記チアゾリルイミダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするALK5阻害剤である。

[0013] また、他の本発明は、TGF- $\beta$ 受容体のシグナル伝達に關与するALK5の機能を阻害する物質を有効成分とする育毛剤であり、従来の育毛剤の作用機序とは異なる、全く新しい概念のものである。

[0014] また、他の本発明は、前記式(I)においてAに相当する部分が下記式



(式中、 $X^3$ は水素原子又はハロゲン原子を示す。)で示される基を示す。]で表される基である、式(I)の化合物を製造するための中間体である。

[0015] 好ましい本発明に係る化合物は、式(1)において $R^2$ が水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1〜6個のアルキル基又は1〜5個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1〜6個のアルキル基である化合物であり、より好ましくは炭素原子数1〜6個のアルキル基又はトリフルオロメチル基である化合物であり、更に好ましくはメチル基又はトリフルオロメチル基である化合物である。

また、 $R^1$ はN、O及びSから選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5〜7員の複素芳香環若しくは非芳香環と縮合したフェニル基である化合物が好ましく、 $X^1$ が硫黄原子であって $X^2$ が炭素原子である化合物が好ましい。

[0016] 本明細書において用いられる「育毛剤」という用語は、発毛誘導、毛成長促進、脱毛予防などの目的で使用される医薬品又は医薬部外品を意味しているが、この用語は最も広義に解釈する必要がある、いかなる意味においても限定的に使用してはならない。本発明の育毛剤を医薬として用いる場合、適用対象としては、例えば円形脱毛症や男性型脱毛症の改善あるいは予防などを挙げることができるが、本発明の育

毛剤の適用対象はこれらに限定されることはない。

[0017] 本発明においては、ALK5の機能を阻害する物質が、毛包細胞の機能低下の改善剤又は予防剤となることを示している。

[0018] ALK5の機能を阻害する物質とは、TGF- $\beta$  受容体からのシグナル伝達に際して、Smad2及びSmad3がリン酸化されることを抑制する物質であり、例えば、本発明の請求項1〜6に記載されている化合物等を上げることができる。かかる作用機序により、毛髪ケラチンの産生細胞である毛包細胞に対するTGF- $\beta$  の増殖抑制作用を完全に阻害することができるため、これまでの育毛剤では効果が得られなかった症状にも有効であることが予想される。

[0019] さらに他の作用点を有する発毛剤、育毛剤との組み合わせにより相乗的な効果を期待できる。

[0020] 本発明の育毛剤は、それぞれの物質に基づき、種々の投与量及び投与形態で投与することができるが、投与を継続する必要性から、塗布、あるいは経口投与することが好ましい。投与量は、一概には数値化できないが、例えば、化合物1〜202、化合物228〜249においては、投与量は、0.0001〜10重量%、好ましくは0.001〜5重量%、更に好ましくは0.001〜1重量%程度を、ローション剤、軟膏剤又はゲル剤として塗布投与により、あるいは1〜100mg/kg程度を、散剤、錠剤又はカプセル剤として経口投与により投与する必要があると考えられる。尚、これらの製剤化は、通常の製剤化技術を使用することができる。

[0021] 本発明の育毛剤の形態は特に限定されるものではないが、外用での使用では、ALK5阻害剤、例えば化合物1〜202、化合物228〜249を有効成分とする育毛剤は水溶性組成物の形態で提供されることが好ましい。このような水溶性組成物の製造には、一般的には、医薬品、医薬部外品又は化粧品の製造に用いられる各種の添加物（保湿剤、増粘剤、防腐剤、酸化防止剤、香料、色剤等）を用いることができる。本発明の育毛剤は、例えばヘアトニック、ヘアオイル、ヘアムース、ゲルなどの調髪用組成物、シャンプー、リンスなどの洗髪用組成物、或いは軟膏などとして提供することが可能である。

[0022] 本発明の育毛剤を液剤とする場合には、ALK5阻害剤、例えば化合物1〜202、

化合物228〜249を精製水、リン酸緩衝液等の適当な緩衝液、生理的食塩水、リンガー溶液、ロック溶液等の生理的塩類溶液、エタノール、グリセリン及び慣用される界面活性剤等と適当に組み合わせた滅菌された水溶液、非水溶液、懸濁液、リポソーム又はエマルジョンとして調製され、頭皮用液状製剤として局所的に投与される。またその際、液状製剤を直接頭皮に塗布してもよく、スプレー等の射出ノズルを用いて塗布してもよい。

- [0023] 本発明の育毛剤を半固形製剤とする場合には、ALK5阻害剤、例えば化合物1〜202、化合物228〜249を脂肪、脂肪油、ラノリン、ワセリン、パラフィン、蝋、硬膏剤、樹脂、プラスチック、グリコール類、高級アルコール、グリセリン、水、乳化剤、懸濁化剤等と混和して軟膏、クリーム等の外用として局所投与できる。
- [0024] 本発明の育毛剤を固形製剤とする場合には、ALK5阻害剤、例えば化合物1〜202、化合物228〜249を適当な添加剤と適宜混合して散剤、粉剤等の外用剤とするか、又は溶剤に用時溶解又は懸濁して頭皮に塗布するための固形製剤とすることができる。
- [0025] また、経口での使用では、ALK5阻害剤、例えば化合物1〜202、化合物228〜249を製剤上許容しうる担体(賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤など)、希釈剤、溶解補助剤などと配合して得られる医薬組成物を、通常の方法に従って製剤して得られる錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、溶液剤などの形態で提供されることが望ましい。
- [0026] 本発明において、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。
- [0027] 炭素原子数1〜6個のアルキル基とは炭素原子1〜6個を有する直鎖又は分岐鎖状の飽和アルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、n-ヘキシル基などを挙げることができる。
- [0028] 炭素原子数1〜6個のアルコキシ基とは炭素原子1〜6個を有する直鎖又は分岐鎖状のアルキルオキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソブ

ロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などを挙げることができる。

[0029] 炭素原子数7〜12個のフェニルアルコキシ基とは炭素原子7〜12個を有するフェニルアルコキシ基を意味し、例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基などが挙げられる。

[0030] 炭素原子数1〜6個のアルキルアミノ基とは、炭素原子数1〜6個を有する直鎖又は分岐鎖状のモノ又はジアルキルアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、N, N-ジメチルアミノ基などを挙げることができる。

[0031] N, O及びSから選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5〜7員の複素芳香環若しくは複素非芳香環と縮合したフェニル基とは、例えばベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾ[1,3]ジオキソリル基などを挙げることができる。

[0032] N, O及びSから選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5〜7員の複素芳香環と縮合したピリジル基とは、例えばピラゾロピリジル基、イミダゾピリジル基、トリアゾロピリジル基などを挙げることができる。

[0033] 炭素原子数1〜6個のアルカノイル基とは、炭素原子数1〜6個を有する直鎖又は分岐鎖状のアルカノイル基を意味し、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ヘキサノイル基、ピバロイル基などを挙げることができる。

[0034] 炭素原子数1〜5個のヒドロキシアルキル基とは、炭素原子数1〜5個を有する直鎖又は分岐鎖状のヒドロキシアルキル基を意味し、例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基などが挙げられる。

[0035] 炭素原子数7〜12個のフェニルアルキル基とは炭素原子7〜12個を有するフェニルアルキル基を意味し、例えばベンジル基、フェネチル基などが挙げられる。

[0036] 炭素原子数1〜12個のアルキル基とは炭素原子1〜12個を有する直鎖又は分岐鎖状の飽和のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-エチル-プロピル基、n-ヘキシル基、n-ドデシル基などを挙げることができる。

- [0037] 炭素原子数2〜12個のアルケニル基とは炭素原子2〜12個を有する直鎖又は分岐鎖状のアルケニル基を意味し、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、ブテニル基、イソブチレニル基、ヘキセニル基、ドデケニル基などが挙げられる。
- [0038] 炭素原子数3〜7個のシクロアルキル基とは炭素原子3〜7個を有するシクロアルキル基を意味し、それらはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などを挙げることができる。
- [0039] 炭素原子数8〜12個のアルコキシフェニルアルコキシ基とは、アルコキシ基がベンゼン環に置換し、炭素原子の総数が8〜12個であるフェニルアルコキシ基を意味し、4-メトキシベンジルオキシ基、4-メトキシフェネチルオキシ基などが挙げられる。
- [0040] オキソ基で置換された炭素原子数3〜9個のシクロアルキル基とは、オキソ基が炭素原子3〜9個を有するシクロアルキル基の環上で置換している基を意味し、例えば4-オキソシクロヘキシル基などを挙げることができる。
- [0041] テトラヒドロピラニル基とは、2-テトラヒドロピラニル基、3-テトラヒドロピラニル基、4-テトラヒドロピラニル基を挙げることができる。
- [0042] 炭素原子数1〜12個のアルキレン基とは炭素原子1〜12個を有する直鎖又は分岐鎖状のアルキレン基を意味し、例えばメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ドデカメチレン基などを挙げることができる。
- [0043] 炭素原子数1〜7個のアルキレン基とは炭素原子1〜7個を有する直鎖又は分岐鎖状のアルキレン基を意味し、例えばメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基などを挙げることができる。
- [0044] 炭素原子数2〜6個のアルケニル基とは炭素原子2〜6個を有する直鎖又は分岐鎖状でアルケニル基を意味し、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、ブテニル基、イソブチレニル基、ヘキセニル基、などが挙げられる。
- [0045] 炭素原子数2〜6個のアルキニル基とは炭素原子2〜6個を有する直鎖又は分岐鎖状でアルキニル基を意味し、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル

基、などが挙げられる。

[0046] ピペリジニル基とは、2-ピペリジニル基、3-ピペリジニル基、4-ピペリジニル基を挙げることができる。

[0047] ピロリジニル基とは、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、4-ピロリジニル基を挙げることができる。

[0048] ピペラジニル基とは、2-ピペラジニル基、3-ピペラジニル基を挙げることができる。

[0049] テトラヒドロフラニル基とは、例えば2-テトラヒドロフラニル基、3-テトラヒドロフラニル基などが挙げられる。

[0050] 炭素原子数1〜4個のアルコキシ基で置換されたフェニル基とは、例えば4-メトキシフェニル基などが挙げられる。

[0051] 炭素原子数5〜10個のモルホリノアルキル基とは、モルホリノ基が置換した炭素原子数1〜6個を有する直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばモルホリノメチル基、1-モルホリノエチル基、2-モルホリノエチル基などが挙げられる。

[0052] 炭素原子数2〜14個のアルキルアミノアルキル基とは、炭素原子数1〜4個を有する直鎖又は分岐鎖状のモノ又はジアルキルアミノ基が炭素原子数1〜6個を有する直鎖又は分岐鎖状のアルキル基に置換していることを意味し、例えばN-メチルアミノメチル基、N-エチルアミノメチル基、N, N-ジメチルアミノメチル基、N, N-ジメチルアミノエチル基などを挙げることができる。

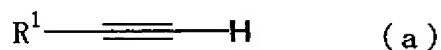
1〜5個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1〜6個のアルキル基とは、1〜5個のハロゲン原子が置換した炭素原子数1〜6個を有する直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばクロロメチル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基などが挙げられる。

[0053] また、医薬上許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩である。それらは、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ぎ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホ

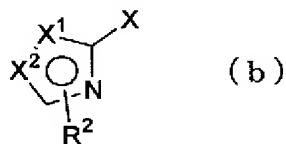
ン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げるができる。

発明を実施するための最良の形態

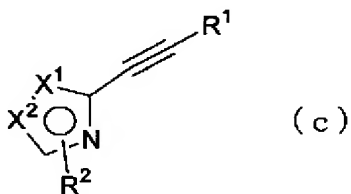
[0054] 本発明の化合物は、例えば以下に示す方法によって合成することができる。すなわち、下記式(a)



(式中、 $R^1$ は前記と同義である。)で表される化合物と下記式(b)



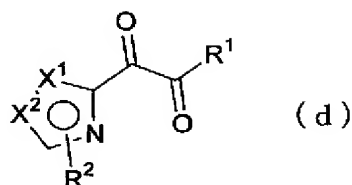
(式中、 $X^1$ ,  $X^2$ 及び $R^2$ は前記と同義であり、Xはハロゲン原子を示す。)で表される化合物を溶媒中でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどの触媒と塩基の存在下、カップリング反応を行い、下記式(c)



(式中、 $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ 及び $R^2$ は前記と同義である。)で表される本発明化合物を合成することができる。

[0055] 更に(c)を、例えばジメチルスルホキシド中、塩化パラジウム(II)を作用させる等の方法又はアセトン-バッファー溶液中、過マンガン酸カリウムを作用させる等の方法で酸化することにより、下記式(d)



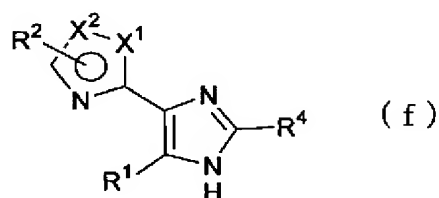


(式中、 $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ 及び $R^2$ は前記と同義である。)で表される本発明化合物を合成することができる。

[0056] 更に、下記式(e)

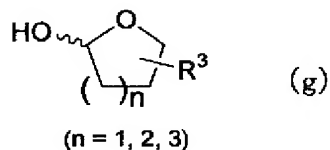


(式中、 $R^4$ は前記と同義である。)で表される化合物と酢酸アンモニウムとを溶媒中反応させ、下記式(f)

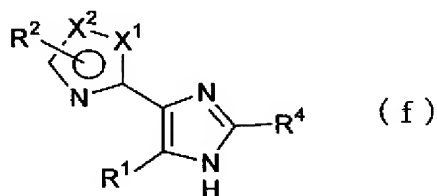


(式中、 $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ 及び $R^4$ は前記と同義である。)で表される本発明化合物を合成することができる。

[0057] また、本発明の化合物は、例えば以下に示す方法によっても合成することができる。すなわち、下記式(g)

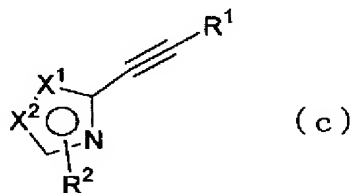


(式中、 $R^3$ は前記と同義である。)で表される化合物と上記式(d)と酢酸アンモニウムとを溶媒中反応させ、下記式(f)

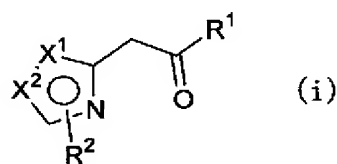
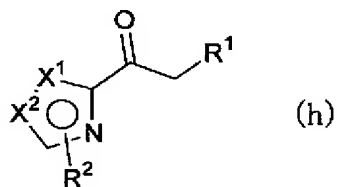


(式中、 $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ 及び $R^4$ は前記と同義である。)で表される本発明化合物を合成することができる。

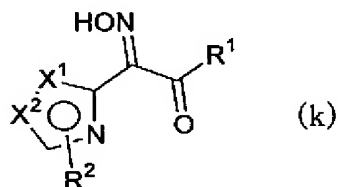
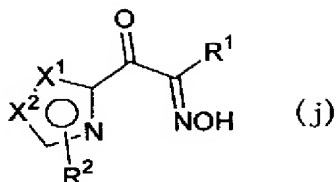
[0058] また、本発明の化合物は、例えば以下に示す方法によっても合成することができる。すなわち、下記式(c)



(式中、 $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ 及び $R^2$ は前記と同義である。)で表される化合物を例えば溶媒中、硫酸水銀(II)と硫酸を作用させる等の方法で水和することにより、下記式(h)又は下記式(i)



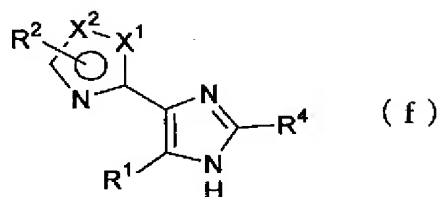
(式中、 $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ 及び $R^2$ は前記と同義である。)で表される本発明化合物若しくは上記式(h)と上記式(i)の混合物を合成することができる。更に、式(h)又は式(i)又は式(h)と式(i)の混合物を、例えば塩酸水溶液中、亜硝酸ナトリウムを作用させる等の方法で下記式(j)又は下記式(k)



(式中、 $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ 及び $R^2$ は前記と同義である。)で表される化合物若しくは上記式(j)と上記式(k)の混合物を得、更に下記式(e)

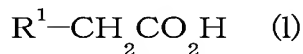


(式中、 $R^4$ は前記と同義である。)で表される化合物と酢酸アンモニウムとを溶媒中反応させた後、必要に応じて溶媒中、亜リン酸トリエチル等で還元し、下記式(f)

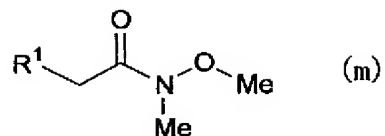


(式中、 $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ 及び $R^4$ は前記と同義である。)で表される本発明化合物を合成することができる。

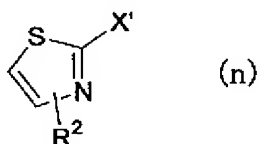
[0059] また、本発明の化合物は、例えば以下に示す方法によっても合成することができる。すなわち、下記式(l)



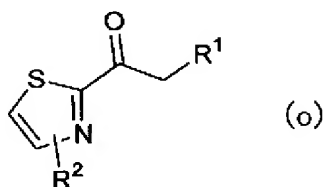
(式中、 $R^1$ は前記と同義である。)で表される化合物を酸ハライドを経由してN, O-ジメチルヒドロキシルアミンと溶媒中反応させる方法又はN, O-ジメチルヒドロキシルアミンと例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩等の縮合剤で溶媒中縮合させる方法により下記式(m)



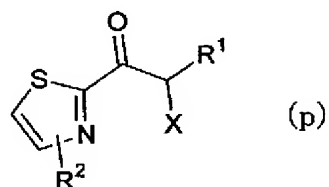
(式中、 $\text{R}^1$ は前記と同義である。)で表される化合物を得、下記式(n)



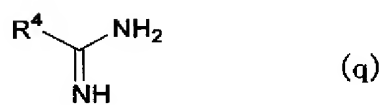
(式中、 $\text{R}^2$ は前記と同義であり、 $\text{X}'$ はハロゲン原子又は水素原子を示す。)で表される化合物と溶媒中n-ブチルリチウム等の塩基とを反応させ得られたアニオンを上記式(m)と反応させ、下記式(o)



(式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は前記と同義であり。)で表される本発明化合物を合成することができる。更に式(o)を溶媒中、臭化銅(II)等によりハロゲン化することにより下記式(p)

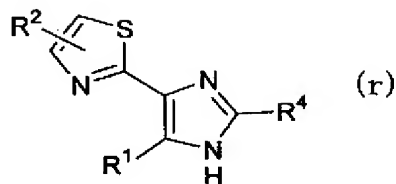


(式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は前記と同義であり、 $\text{X}$ はハロゲン原子を示す。)で表される本発明化合物を合成することができる。その後、式(p)と下記式(q)

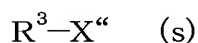


(式中、 $\text{R}^4$ は前記と同義である。)で表される化合物と溶媒中反応させることにより下

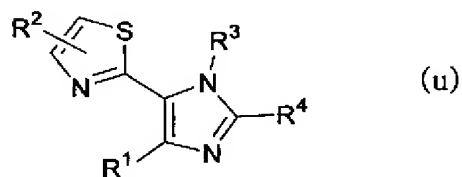
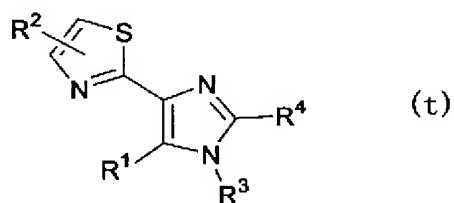
記式(r)



(式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>及びR<sup>4</sup>は前記と同義である。)で表される本発明化合物を合成することができる。更に式(r)と下記式(s)



(式中、R<sup>3</sup>は前記と同義であり、X''はハロゲン原子を示す。)で表される化合物と溶媒中、水素化ナトリウムのような塩基存在下、反応させると、下記式(t)又は下記式(u)



(式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は前記と同義である。)で表される本発明化合物若しくは上記式(t)と上記式(u)の混合物を合成することができる。

[0060] また、本発明の化合物は、上記合成法によって得た本発明の化合物のR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>を相互に変換することによって合成することができる。

[0061] 上記反応で塩基を用いる場合の塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、ジメチルナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、tert-ブチルカリウム等のアルカリ金属塩類、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピロリジン、ピペリジン等のアミン類、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等である。反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロピルア

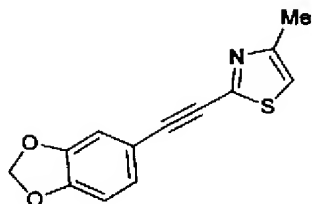
ルコール、tert-ブチルアルコール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、酢酸等の反応に不活性な溶媒を用いることができる。

## 実施例

[0062] 以下、実施例及び試験例により本発明をさらに詳細に説明する。

### [0063] 実施例1

#### 化合物217の合成



2-ヨード-4-メチルチアゾール(2.50g)のアセトニトリル溶液(50ml)溶液にトリエチルアミン(25ml)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(642mg)と5-エチニルーベンゾ[1,3]ジオキソール(1.79g)を加え、還流条件下で4時間攪拌した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで酢酸エチルとクロロホルムとヘキサンの混合溶媒を用いて精製し、表題化合物(2.38g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

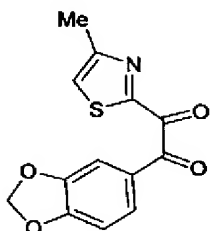
2.49 (3H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 6.01 (2H, s), 6.81 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ),

6.91(1H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.6\text{Hz}$ )

融点: 111.5–112.0°C

### [0064] 実施例2

#### 化合物203の合成



化合物217 (1.91g)のジメチルスルホキシド(13ml)溶液に塩化パラジウム(II)(139mg)を加え、125℃で3時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、ろ過後、水と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒を用いて精製し、表題化合物 (960mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

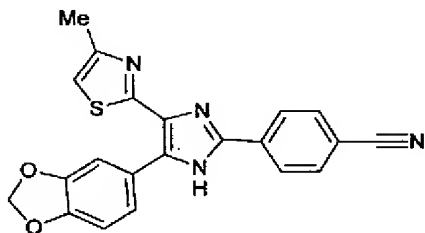
2.52 (3H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 6.09 (2H, s), 6.88 (1H, d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ),

7.40 (1H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 7.48–7.54 (2H, m)

融点: 131.5–132.5℃

#### [0065] 実施例3

化合物8の合成



化合物203 (893mg)と4-シアノベンズアルデヒド(510mg)の酢酸(40ml)溶液に酢酸アンモニウム(1.50g)を加え、還流条件下で4時間攪拌した。溶媒を留去後、アンモニア水で中和し、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノールとクロロホルムを溶媒として再結晶して精製し、表題化合物(575mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

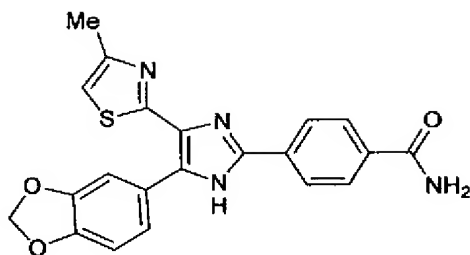
2.36 (3H, s), 6.10 (2H, s), 7.06 (1H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, s),

7.55 (1H, bd,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, bs), 7.97 (2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ),

8.26 (2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 13.05 (1H, brs)

#### [0066] 実施例4

化合物9の合成



化合物8(575mg)のtert-ブタノール(100ml)溶液に水酸化カリウム(584mg)を加え還流条件下で一晩攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール溶媒で再結晶し、表題化合物(556mg)を得た。

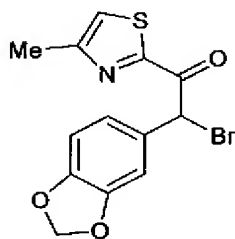
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.36 (3H, s), 6.10 (2H, s), 7.05 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, s),  
7.42 (1H, brs), 7.58 (1H, bd,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, bs), 7.94–8.08 (3H, m),  
8.15 (2H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 12.87 (1H, brs)

融点: 276.0–277.0°C

#### [0067] 実施例5

化合物213の合成



(1) ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル酢酸(30.0g)のトルエン(200ml)溶液に塩化チオニル(39.6g)とジメチルホルムアミド1滴を加え、60°Cで2.5時間攪拌し、溶媒を留去して未精製のベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルアセチルクロリドを得た。N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(19.5g)のトルエン(200ml)溶液に0°Cで水酸化ナトリウム(20.0g)の水(150ml)溶液を加え、さらに未精製のベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルアセチルクロリドを加え3時間攪拌した。反応混合物をトルエンで抽出し、無水硫酸マグ



ネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、未精製の2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(35.4g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.19 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.67 (2H, s), 5.82 (2H, s), 6.71–6.83 (3H, m)

(2) 4-メチルチアゾール(8.0g)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に2.6M/ヘキサン<sub>n</sub>-ブチルリチウム溶液(34ml)を $-70^\circ\text{C}$ で滴下し、30分間攪拌した。さらに2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(20.0g)テトラヒドロフラン(20ml)溶液を滴下し、1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒を用いて精製し、2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-1-(4-メチルチアゾール-2-イル)エタノン(19.3g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.56 (3H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 4.34 (2H, s), 5.93 (2H, s), 6.76 (1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ),

6.80 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.6\text{Hz}$ ), 6.86 (1H, d,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, q,  $J = 0.9\text{Hz}$ )

(3) 2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-1-(4-メチルチアゾール-2-イル)エタノン(19.3g)の酢酸エチル(200ml)とクロロホルム(200ml)の混合溶液に臭化銅(II)(24.7g)を加え還流条件下3時間攪拌した。反応混合物を濾過後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで酢酸エチルとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、表題化合物(8.96g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

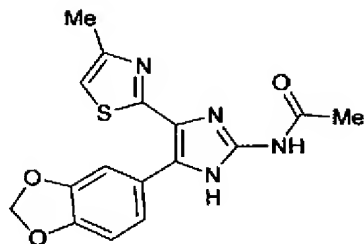
2.54 (3H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 5.95–5.99 (2H, m), 6.75 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ),

6.78 (1H, s), 7.09 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.9\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J = 1.9\text{Hz}$ ),

7.32 (1H, q,  $J = 0.9\text{Hz}$ )

#### [0068] 実施例6

化合物20の合成



化合物213(1.83g)のアセトニトリル(20ml)溶液に1-アセチルグアニジン(1.63g)を加え、還流条件下16時間攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルムで希釈し、水、食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をNH型のシリカゲル(富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex)カラムクロマトグラフィーでクロロホルムとヘキサンの混合溶媒を用いて溶出後、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒を用いて再結晶し、表題化合物(590mg)を得た。

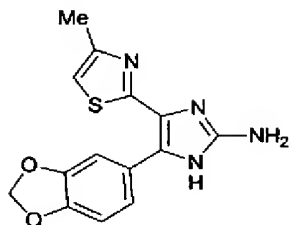
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.09 (3H, s), 2.34(3H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 6.07(2H, s), 6.98 (1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ),  
7.13 (1H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.7\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J = 1.7\text{Hz}$ ),  
11.28 (1H, bs), 11.76 (1H, bs)

融点: 169.0–173.0°C

#### [0069] 実施例7

##### 化合物19の合成



化合物20(578mg)のメタノール(10ml)と水(10ml)の混合溶液に、濃硫酸(0.58ml)を加え、還流条件下3時間攪拌した。水酸化カリウム水溶液を加え反応液をアルカリ性にし、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をNH型のシリカゲルカラムクロマトグラフィーでメタノールとクロ

ロホルムの混合溶媒を用いて溶出後、クロロホルムとヘキサンの混合溶媒を用いて再結晶し、表題化合物(260mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

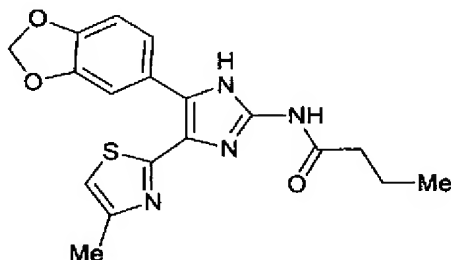
2.39 (3H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 6.00 (2H, s), 6.60 (1H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ),

6.84 (1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.7\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J = 1.7\text{Hz}$ )

融点: 205.5–208.0°C

[0070] 実施例8

化合物21の合成



化合物19(70mg)のピリジン(0.7ml)溶液に、*n*-ブチリルクロリド(36  $\mu\text{l}$ )を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をNH型のシリカゲルカラムクロマトグラフィーでクロロホルム溶媒を用いて精製し、表題化合物(84mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

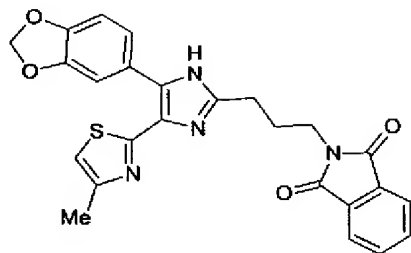
0.93 (3H, t  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.63 (2H, qt,  $J = 7.3, 7.3\text{Hz}$ ), 2.28–2.41 (5H, m),

6.07 (2H, s), 6.98 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, s), 7.46 (1H, brd,  $J = 8.1\text{Hz}$ ),

7.79 (1H, brs), 11.25 (1H, brs), 11.78 (1H, brs)

[0071] 実施例9

化合物135の合成



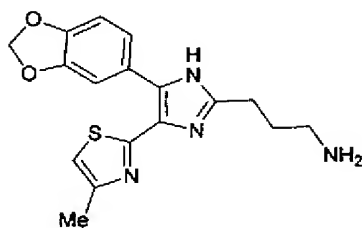
化合物203(1.50g)と4-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロインドール-2-イル)ブチルアルデヒド(1.78g)のテトラヒドロフラン(55ml)溶液に酢酸アンモニウム(4.20g)のメタノール(55ml)溶液を加え、還流条件下2.5時間攪拌した。溶媒を留去後クロロホルムで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、表題化合物(970mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.05–2.10 (2H, m), 2.32 (3H, d,  $J = 0.8\text{Hz}$ ), 2.70 (2H, t,  $J = 7.7\text{Hz}$ ),  
3.70 (2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 6.06 (2H, s), 6.98 (1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ),  
7.07 (1H, d,  $J = 1.1\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.9\text{Hz}$ ), 7.77–7.84 (5H, m),  
12.19 (1H, s)

#### [0072] 実施例10

##### 化合物29の合成



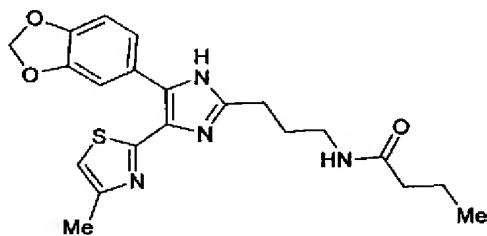
化合物135(928mg)のエタノール(50ml)溶液にヒドラジノー水和物(984mg)を加え、還流条件下3時間攪拌した。溶媒を留去後、得られた残渣をNH型のシリカゲルカラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、表題化合物(458mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.90 (2H, tt, J = 6.4, 6.4Hz), 2.43 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.84–3.01 (4H, m),  
 5.99 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.1Hz),  
 7.26 (1H, dd J = 8.1, 1.7Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.7Hz)

[0073] 実施例11

化合物30の合成



化合物29(80mg)と酪酸(25mg)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物(38mg)のジメチルホルムアミド(0.8ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(54mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をNH型のシリカゲルカラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて溶出後、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒を用いて再結晶し、表題化合物 (18mg)を得た。

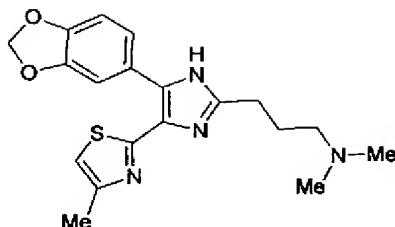
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.96 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.69 (2H, qt, J = 7.4, 7.4Hz), 1.80–1.94 (2H, m),  
 2.22 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.45 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.79 (t, J = 6.2Hz),  
 3.40 (2H, td, J = 6.2, 5.9Hz), 5.99 (2H, s), 6.03 (1H, brs), 6.72 (1H, s),  
 6.87 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.39 (1H, brd, J = 8.1Hz), 7.55 (1H, brs)

融点: 134.0–139.0°C

[0074] 実施例12

化合物31の合成



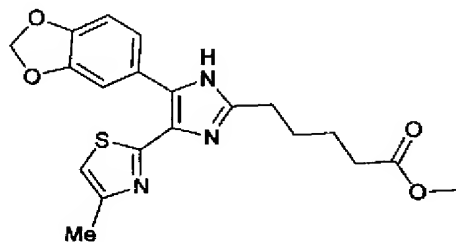
ホルムアルデヒド(73mg)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に、化合物29(100mg)と酢酸(51  $\mu$  l)を加え室温で30分間攪拌した。反応混合物にソジウムトリアセトキシボロヒドリド(248mg)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をNH型のシリカゲルカラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、表題化合物(74mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.82 (2H, tt,  $J = 7.7, 6.9\text{Hz}$ ), 2.15 (6H, s), 2.28 (2H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ),  
2.35 (3H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 2.66 (2H, t,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 6.07 (2H, s),  
6.99 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, brd,  $J = 8.1\text{Hz}$ ),  
7.75 (1H, brs), 12.33 (1H, brs)

#### [0075] 実施例13

##### 化合物167の合成



化合物203(1.50g)とメチル 6-オキソヘキサノアート(1.38g)のテトラヒドロフラン(20ml)とメタノール(10ml)の混合溶液に、酢酸アンモニウム(4.20g)を加え、還流条件下で4時間攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルムで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合

溶媒を用いて精製し、表題化合物(797mg)を得た。

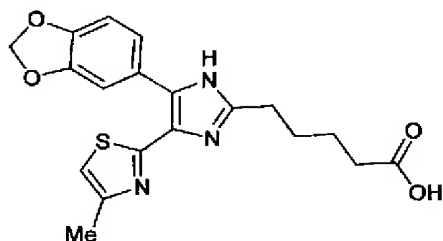
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.67–1.90 (4H, m), 2.39 (2H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 2.43 (3H, d,  $J = 1.1\text{Hz}$ ),  
2.81 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.69 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.69 (1H, bs),  
6.86 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.17–7.37 (2H, m)

融点: 158.0–159.0°C

[0076] 実施例14

化合物41の合成



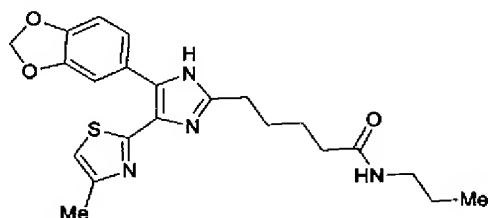
化合物167 (767mg)のメタノール(25ml)溶液に、水酸化ナトリウム(227mg)水(10ml)溶液を加え還流条件下1時間攪拌した。2N塩酸水溶液で中和後、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物(790mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.82 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.53 (2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ),  
3.28 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 6.03 (2H, s), 6.89 (1H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ),  
6.89 (1H, d,  $J = .1\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J = 1.7\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.7\text{Hz}$ )

[0077] 実施例15

化合物42の合成



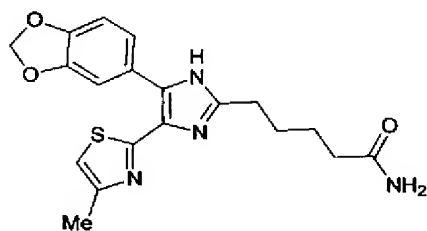
化合物41(120mg)とn-プロピルアミン(21mg)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物(49mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.2ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(69mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、表題化合物 (51mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.91 (3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.51 (2H, qt,  $J = 7.3, 7.3\text{Hz}$ ), 1.69–1.91 (4H, m),  
 2.27 (2H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 2.44 (3H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 2.84 (2H, t,  $J = 6.7\text{Hz}$ ),  
 3.21 (2H, td,  $J = 7.3, 6.1\text{Hz}$ ), 5.76 (1H, brs), 6.00 (2H, s),  
 6.71 (1H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 6.86 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, brd,  $J = 8.1\text{Hz}$ ),  
 7.43 (1H, brs)

#### [0078] 実施例16

##### 化合物45の合成



化合物41(131mg)のクロロホルム(1ml)溶液に塩化チオニル(0.3ml)を加え、還流条件下2.5時間攪拌した。反応混合物から溶媒を留去後、28%アンモニア水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、表題化合物(42mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

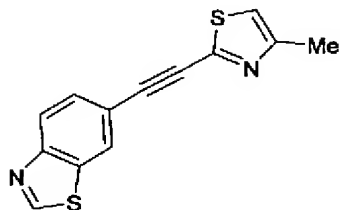
1.48–1.75 (4H, m), 2.09 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 2.34 (3H, d,  $J = 1.0\text{Hz}$ ),  
 2.64 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 6.07 (2H, s), 6.72 (1H, bs), 6.99(1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ),



7.09 (1H, d,  $J = 1.0\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, bs), 7.50 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.7\text{Hz}$ ),  
7.82 (1H, d,  $J = 1.7\text{Hz}$ ), 12.21 (1H, brs)

[0079] 実施例17

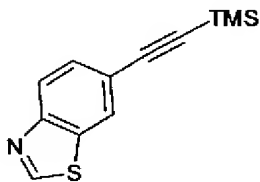
化合物216の合成



(1) 6-ブロモベンゾチアゾール(53.3g)のトリエチルアミン(260ml)に、トリメチルシリルアセチレン(106ml)、ヨウ化銅(I)(0.948g)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(1.75g)を加え、80℃で2.5時間攪拌した。溶媒を留去後、得られた残渣をショートカラム(シリカゲル;ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で原点成分を除去した。ヘキサン-酢酸エチルの混合溶媒で最結晶し、6-トリメチルシリルエチニルベンゾチアゾール(20.0g)を無色粉末状物質(融点:104.5–105.0℃)として得た。ろ液の再結晶(n-ヘキサン-酢酸エチル)を繰り返すことで、2次晶(12.1g)、3次晶(9.68g)、4次晶(4.61g)を無色粉末状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.27 (9H, s), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J = 8.5, 0.6\text{ Hz}$ ),  
8.09 (1H, dd,  $J = 1.6, 0.6\text{ Hz}$ ), 9.03 (1H, s)

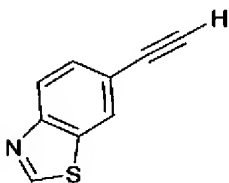


(2) 6-トリメチルシリルエチニルベンゾチアゾール(45.1g)のメタノール(600ml)溶液に、炭酸カリウム(29.7g)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液をろ過後、残渣をメタノール、酢酸エチルで順次洗浄した。ろ液を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留

去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→1：1）にて精製し、6-エチニルベンゾチアゾール(30.0g)を淡黄色固体状物質（融点：47.5－49.0℃）として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.16 (1H, s), 7.63 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 8.08 (1H, dd,  $J = 8.5, 0.6$  Hz),  
8.11 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 9.04 (1H, s)



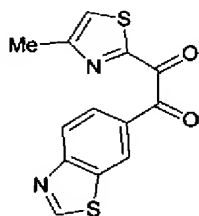
(3) 6-エチニルベンゾチアゾール(29.5g)、2-ヨード-4-メチルチアゾール(45.9g)のアセトニトリル溶液(600ml)溶液に、窒素雰囲気下、トリエチルアミン(280ml)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(6.8g)を加えた。窒素雰囲気下、5時間還流加熱を行った。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→1：1）にて精製し、表題化合物(41.2g)を淡黄色粉末状物質（融点：116.0－117.0℃）として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.51 (3H, d,  $J = 0.9$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J = 0.9$  Hz),  
7.71 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz),  
8.20 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 9.07 (1H, s)

#### [0080] 実施例18

##### 化合物204の合成



化合物216(40.0g)のアセトン(3.0l)－バッファー\*(1.8l)の混合溶液に、過マンガン酸

カリウム(49.3g)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を氷冷し、亜硝酸ナトリウム(20.7g)をゆつくりと加えた後、10%硫酸(210ml)を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、上澄み液をクロロホルムで抽出し、水層をクロロホルムで抽出した。一緒にした有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1)にて精製し、表題化合物(30.1g)を淡黄色粉末状物質(融点:134.5–135.5°C)として得た。

バッファー\*:炭酸水素ナトリウム(6.8g)と無水硫酸マグネシウム(68.0g)を水(3.0l)に溶解させたもの。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

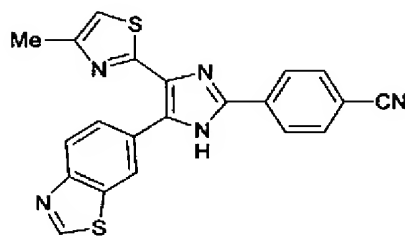
2.51 (3H, d,  $J = 0.8$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz),

8.16 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz), 8.26 (1H, dd,  $J = 8.5, 0.6$  Hz),

8.64 (1H, dd,  $J = 1.7, 0.6$  Hz), 9.23 (1H, s)

#### [0081] 実施例19

##### 化合物16の合成



化合物204(200mg)と4-シアノベンズアルデヒド(109mg)の酢酸(8.0ml)溶液に、酢酸アンモニウム(321mg)を加え、還流条件下で2時間、室温で14時間攪拌した。反応液に水を加え、28%アンモニア水で中和した。クロロホルムで2回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルムで洗浄後、結晶をろ取し、表題化合物(138mg)を無色粉末状物質(融点:295.0–295.5°C)として得た。

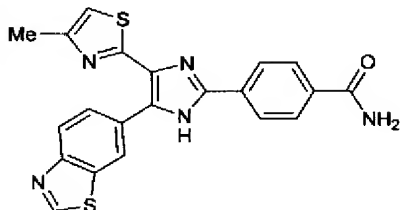
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.34 (3H, s), 7.24 (1H, s), 8.00 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.10–8.37 (4H, m),

8.86 (1H, brs), 9.48 (1H, s), 13.33 (1H, brs)

[0082] 実施例20

化合物50の合成



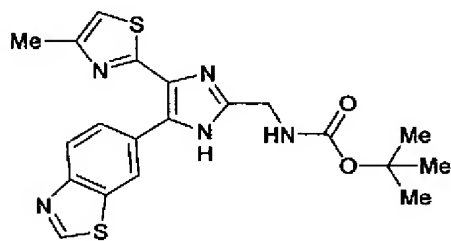
化合物16(130mg)、炭酸カリウム(148mg)のジメチルスルホキシド(5.2ml)の懸濁液に、過酸化水素水(1.56ml)を加え、100℃で1時間攪拌した。室温まで放冷後、水を加え、析出した結晶をろ取した。この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0→90:10)にて精製し、再結晶(クロロホルム-メタノール-n-ヘキサン)後、表題化合物(75.4mg)を淡黄色粉末状物質(融点:>300℃)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

2.34 (3H,s), 7.22 (1H, s), 7.44 (1H, brs), 8.00–8.20 (7H, m), 8.87 (1H, brs),  
9.47 (1H, s), 13.15 (1H, brs)

[0083] 実施例21

化合物71の合成

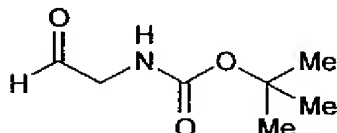


(1)メチル tert-ブトキシカルボニルアミノアセテート(2.00g)のトルエン(40ml)に、-70℃で 1.02M/トルエン溶液の水素化ジイソブチルアルミニウム(27ml)を滴下し、そのまま1時間攪拌した。-70℃で、反応液にメタノール(10ml)を加え、クエンチ後、室温まで放置した。反応液を酢酸エチルで希釈後、1N塩酸水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝60：40→30：70）にて精製し、tert-ブチル(2-オキシエチル)カルバメート(895mg)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (9H, s), 4.05–4.11 (2H, m), 5.18 (1H, s), 9.66 (1H, s)



(2) 化合物204(300mg)とtert-ブチル(2-オキシエチル)カルバメート(294mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、酢酸アンモニウム(811mg)のメタノール(5.0ml)溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、中和後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝40：60→20：80）にて精製し、表題化合物(291mg)を淡黄色無形物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

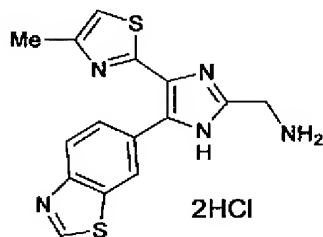
1.49 (9H, s), 2.44 (3H, d,  $J = 0.9$  Hz), 4.43 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz),

5.29 (1H, brs), 6.76 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz),

8.18 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.55 (1H, brs), 9.04 (1H, s)

#### [0084] 実施例22

##### 化合物70の合成



化合物71(100mg)のクロロホルム(10ml)溶液に、4N塩酸／ジオキサン(1.0ml)を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を再結晶（メタノール－ジエチルエーテル）し、表題化合物(80mg)を薄茶色粉末状物質（融点：229.0–233.0°C）として得た。

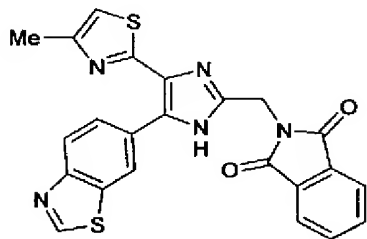
。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

2.37 (3H, d, J = 0.9 Hz), 4.16–4.25 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 0.9 Hz),  
 8.08 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.60 (3H, br),  
 8.90 (1H, d, J = 0.9 Hz), 9.47 (1H, s)

## [0085] 実施例23

## 化合物72の合成



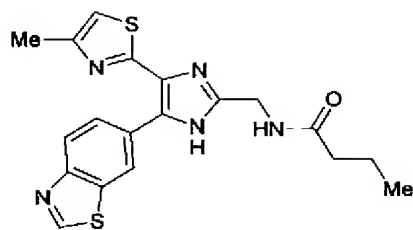
化合物204(2.00g)と(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)アセトアルデヒド(2.00g)のテトラヒドロフラン(70ml)溶液に、酢酸アンモニウム(5.40g)のメタノール(50ml)溶液を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、中和後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=40:60→20:80)、(クロロホルム:メタノール=95:5)、次いで(クロロホルム:酢酸エチル=35:65)精製を3回行うことで、表題化合物(1.90g)を淡黄色粉末状物質(融点:250.5–255.0°C)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2.44 (3H, d, J = 0.8 Hz), 5.08 (2H, s), 6.74 (1H, brs), 7.71–7.94 (6H, m),  
 8.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.03 (1H, s)

## [0086] 実施例24

## 化合物105の合成



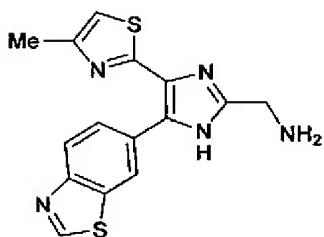
(1) 化合物72(1.88g)のエタノール(45ml)懸濁液に、ヒドラジン1水和物(2.12g)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液にメタノール及びクロロホルムを加え、析出物を完全に溶解させた。これにNH型シリカゲルを加えた後、溶媒を留去した。残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=95:5)、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=90:10→クロロホルム:メタノール:アンモニア=100:10:1)にて精製し、化合物70のフリー体(761mg)を淡黄色無形物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.44 (3H, d,  $J = 1.1$  Hz), 4.12 (2H, s), 6.73 (1H, br),

7.87 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz), 8.17 (1H, dd,  $J = 8.5, 0.5$  Hz),

8.47 (1H, br), 9.03 (1H, s)



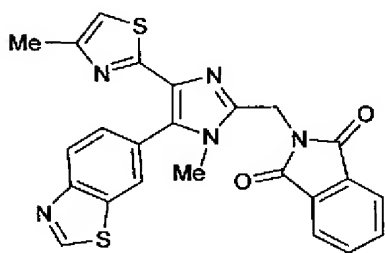
(2) 化合物70のフリー体(600mg)、トリエチルアミン(370mg)のクロロホルム(15.0ml)溶液に、氷冷下、ブチリルクロリド(0.21ml)を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、反応液に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→クロロホルム:メタノール=90:10)にて精製後、再結晶(酢酸エチル→ヘキサン)し、表題化合物(441mg)を黄色粉末状物質(融点:190.0–191.0°C)として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.47–1.64 (2H, m), 2.14 (2H, t, J = 7.5 Hz),  
 2.34 (3H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 0.9 Hz),  
 8.08 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.34 (1H, t, J = 5.1 Hz),  
 8.85 (1H, s), 9.43 (1H, s), 12.72 (1H, s)

[0087] 実施例25

化合物88の合成



水素化ナトリウム(13mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)の懸濁液に、氷冷下、化合物72 (100mg)を加え、10分間攪拌した。これに氷冷下、ヨウ化メチル(0.14ml)を滴下し、氷冷下、1.5時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製後、再結晶(酢酸エチル–ヘキサン)にて表題化合物(35mg)を無色粉末状物質(融点:257.0–259.5℃)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.28 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.65 (3H, s), 5.06 (2H, s),  
 6.60 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.72–7.93 (4H, m),  
 8.11 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.09 (1H, s)

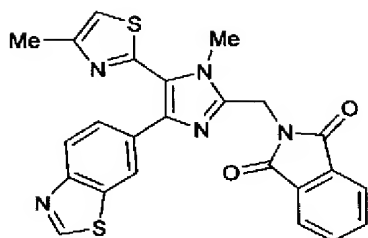
ろ液を濃縮し、下記式で示される2-[4-ベンゾチアゾール-6-イル-1-メチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]イソインドール-1,3-ジオン(15mg)を無色無形物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.54 (3H, d, J = 1.1 Hz), 3.87 (3H, s), 5.05 (2H, s),  
 6.95 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.72–7.93 (4H, m),  
 7.96 (1H, dd, J = 8.5, 0.6 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 1.7, 0.5 Hz),

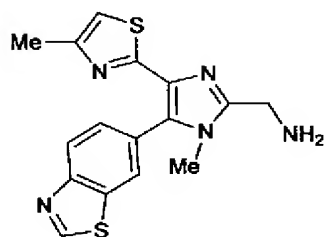


8.93 (1H, s)



## [0088] 実施例26

化合物89の合成



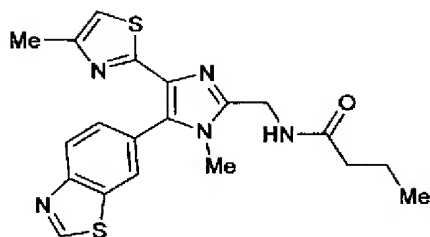
化合物88 (328mg)のメタノール(5.0ml)懸濁液に、ヒドラジン1水和物(290mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=90:10→クロロホルム:メタノール:アンモニア=100:10:1)にて精製し、表題化合物(166mg)を無色粉末状物質(融点:183.0–184.5 °C)として得た。

 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:
2.36 (3H, d,  $J = 0.9$  Hz), 3.52 (3H, s), 4.06 (2H, s),6.61 (1H, d,  $J = 0.9$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz),8.10 (1H, dd,  $J = 1.6, 0.5$  Hz), 8.26 (1H, dd,  $J = 8.4, 0.5$  Hz),

9.10 (1H, s)

## [0089] 実施例27

化合物90の合成



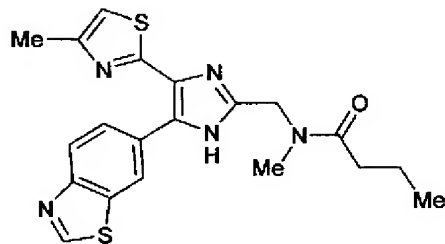
化合物89(159mg)、トリエチルアミン(101mg)のクロロホルム(5.0ml)溶液に、氷冷下、ブチリルクロリド(0.06ml)を滴下した。氷冷下、1時間攪拌後、反応液に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=9:1)、次いでNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)し、表題化合物(137mg)を無色粉末状物質(融点:212.5–213.5℃)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.88 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz), 1.47–1.63 (2H, m), 2.09–2.18 (5H, m),  
 3.47 (3H, s), 4.46 (2H, d,  $J$  = 5.8 Hz), 7.04 (1H, d,  $J$  = 0.9 Hz),  
 7.64 (1H, dd,  $J$  = 8.5, 1.7 Hz), 8.17 (1H, dd,  $J$  = 8.5, 0.5 Hz),  
 8.34 (1H, dd,  $J$  = 1.7, 0.5 Hz), 8.46 (1H, brt,  $J$  = 5.6 Hz), 9.49 (1H, s)

#### [0090] 実施例28

##### 化合物95の合成

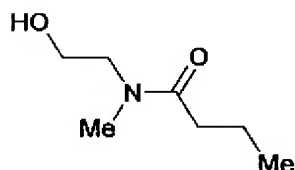


(1) 2-(メチルアミノ)エタノール(3.0g)、トリエチルアミン(11.0ml)のクロロホルム(30ml)溶液に、氷冷下、ブチリルクロリド(4.6ml)を滴下した。氷冷下、20分間攪拌後、反応液に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エ

チル＝2:3→1:4、次いでクロロホルム:メタノール＝9:1)にて精製し、N-(ヒドロキシエチル)-N-メチルブチルアミド(2.8g)を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.91–1.02 (3H, m), 1.58–1.77 (2H, m), 2.26–2.46 (2H, m),  
2.96 and 3.07 (3H, 2s), 3.47 and 3.56 (2H, 2t,  $J = 5.7$  Hz),  
3.78 (2H, t,  $J = 5.1$  Hz)



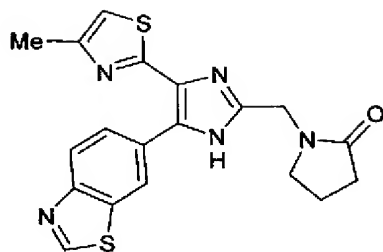
(2) N-(ヒドロキシエチル)-N-メチルブチルアミド(600mg)のジクロロメタン(6.0ml)溶液にDess-Martin試薬(1.9g)を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去し、精製は行わず粗結晶のN-メチル-N-(2-オキシエチル)ブチルアミドを得た。N-メチル-N-(2-オキシエチル)ブチルアミド、化合物204(301mg)のテトラヒドロフラン(15ml)懸濁液に、酢酸アンモニウム(820mg)のメタノール(5.0ml)溶液を加え、室温で14時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、中和後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝35:65→クロロホルム:メタノール＝95:5)にて精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)し、表題化合物(233mg)を淡黄色粉末状物質(融点:175.0–175.5°C)として得た。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.87–0.98 (3H, m), 1.48–1.67 (2H, m), 2.26–2.44 (5H, m),  
2.90 and 3.07 (3H, 2s), 4.63 (2H, s), 7.15 (1H, m), 8.03–8.19 (2H, m),  
8.84 (1H, m), 9.44 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 12.67 and 12.84 (1H, 2br)

#### [0091] 実施例29

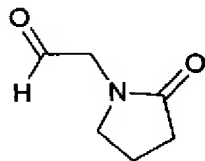
化合物96の合成



(1) メチル (2-オキソピロリジン-1-イル) アセテート (1.01g) のトルエン (10ml) 溶液に、  
 -78℃ で 1.02M / トルエン 溶液の水素化ジイソブチルアルミニウム (16ml) を滴下し、そ  
 のまま 1 時間 攪拌した。 -78℃ で、反応液にメタノールを加え、クエンチ後、1N 塩酸水  
 溶液を加え、攪拌しながら室温まで放置した。反応液をセライトろ過し、ろ液をドライ  
 アップした。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 95:  
 5 → 90:10) にて精製し、2-オキソピロリジン-1-イル-アセトアルデヒド (120mg) を無色  
 油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.04–2.20 (2H, m), 2.46 (2H, t,  $J = 8.2$  Hz), 3.47 (2H, t,  $J = 8.2$  Hz),  
 4.17 (2H, s), 9.61 (1H, s)



(2) 2-オキソピロリジン-1-イル-アセトアルデヒド (120mg)、化合物 204 (230mg) のテ  
 トラヒドロフラン (10ml) 溶液に、酢酸アンモニウム (640mg) のメタノール (5.0ml) 溶液を加  
 え、室温で 1.5 時間 攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、中和  
 後、クロロホルムで 2 回 抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を  
 留去した。残渣を NH 型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル → クロロホル  
 ム: メタノール = 90:10) にて精製後、再結晶 (クロロホルム-酢酸エチル-ヘキサン) し  
 、表題化合物 (161mg) を無色粉末状物質 (融点: 209.5–210.5℃) として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

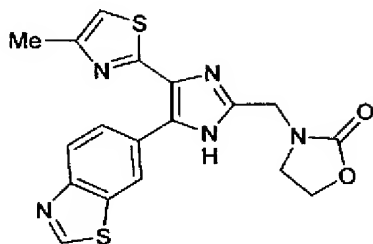
1.90–2.05 (2H, m), 2.25–2.33 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.43 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz),

4.50 (2H, s), 7.15 (1H, d,  $J = 1.1$  Hz), 8.08 (1H, brs),

8.13 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.81 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 12.82 (1H, br)

[0092] 実施例30

化合物197の合成

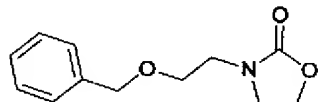


(1) 水素化ナトリウム(181mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5.0ml)の懸濁液に、氷冷下、オキサゾリジン-2-オン(331mg)を加え、20分間攪拌した。これに氷冷下、2-ブロモエトキシメチルベンゼン(1.11g)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.0ml)溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:3)にて精製し、3-(2-ベンジルオキシエチル)オキサゾリジン-2-オン(281mg)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.46-3.52 (2H, m), 3.63-3.72 (4H, m), 4.25-4.34 (2H, m), 4.53 (2H, s),

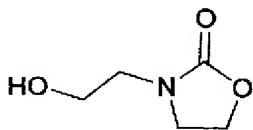
7.27-7.40 (5H, m)



(2) 3-(2-ベンジルオキシエチル)オキサゾリジン-2-オン(278mg)のメタノール(10ml)に、20% パラジウムヒドロキシド(138mg)を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=90:10)にて精製し、3-(2-ヒドロキシエチル)オキサゾリジン-2-オン(144mg)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.29 (1H, br), 3.39–3.47 (2H, m), 3.64–3.77 (2H, m), 3.78–3.89 (2H, m),  
4.30–4.43 (2H, m)



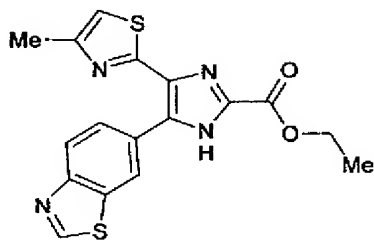
(3) 3-(2-ヒドロキシエチル)オキサゾリジン-2-オン(144mg)のジクロロメタン(5.0ml)溶液に、Dess-Martin試薬(516mg)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、精製は行わず粗結晶の(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)アセトアルデヒドを得た。(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)アセトアルデヒド、化合物204(286mg)のテトラヒドロフラン(10ml)懸濁液に、酢酸アンモニウム(771mg)のメタノール(5.0ml)溶液を加え、室温で2週間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、中和後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メタノール=95:5)にて精製後、再結晶(メタノール-酢酸エチル-ヘキサン)し、表題化合物(149mg)を無色粉末状物質(融点:232.0–233.0°C)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.34 (3H, s), 3.60–3.68 (2H, m), 4.28–4.36 (2H, m), 4.49 (2H, s),  
7.16 (1H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, br), 8.14 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ),  
8.83 (1H, br), 9.44 (1H, s), 12.93 (1H, br)

#### [0093] 実施例31

##### 化合物138の合成



エチル グリオキシレート(45%水溶液, 2.36g)、化合物204(2.0g)のテトラヒドロフラン(60ml)溶液に、酢酸アンモニウム(5.35g)のメタノール(40ml)溶液を加え、室温で12時

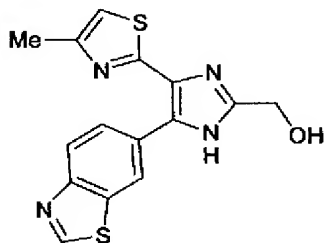
間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：5→3：7→1：9）、次いでNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）にて精製後、再結晶（酢酸エチル－ヘキサン）し、表題化合物(1.01g)を無色粉末状物質（融点：238.5–239.0℃）として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.37 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.31 (3H, s), 4.40 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz),  
7.24 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz),  
8.74 (1H, s), 9.48 (1H, s), 14.02 (1H, s)

#### [0094] 実施例32

##### 化合物82の合成



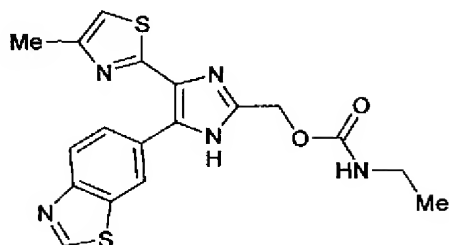
水素化リチウムアルミニウム(134mg)のテトラヒドロフラン(30ml)の懸濁液に、 $-40^\circ\text{C}$ で、化合物138(700mg)を加え、 $0^\circ\text{C}$ になるまで攪拌し、さらに $0^\circ\text{C}$ で30分間攪拌した。反応液に2N塩酸水溶液を加え、5分間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1→10：1）にて精製後、再結晶（クロロホルム－メタノール－ヘキサン）し、表題化合物(309mg)を淡橙色粉末状物質（融点：222.0–223.0℃）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.34 (3H, d,  $J = 0.8$  Hz), 4.53 (2H, s), 5.50 (1H, brs),  
7.15 (1H, d,  $J = 0.9$  Hz), 8.05–8.18 (2H, m), 8.87 (1H, brs), 9.43 (1H, s),  
12.80 (1H, br)

## [0095] 実施例33

## 化合物198の合成



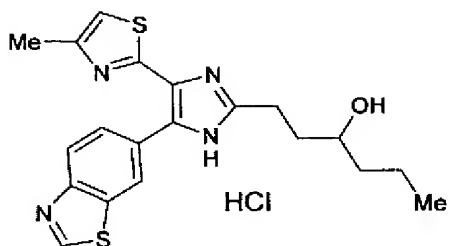
化合物82(239mg)、塩化銅(I)(7mg)、ピリジン(1.0ml)のトルエン(2.0ml)懸濁液に、エチルイソシアネート(57mg)を加え、50℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1)にて精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)し、表題化合物(151mg)を無色粉末状物質(融点:144.0–145.0℃)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.04 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 2.34 (3H, s), 2.99–3.12 (2H, m), 5.04 (2H, s),  
7.18 (1H, d,  $J$  = 0.8 Hz), 7.34 (1H, brt,  $J$  = 5.7 Hz), 8.03–8.20 (2H, m),  
8.90 (1H, brs), 9.45 (1H, s), 13.06 (1H, brs)

## [0096] 実施例34

## 化合物81の合成



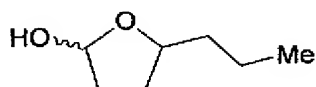
(1) 5-プロピルジヒドロフラン-2-オン(1.50g)のトルエン(30ml)溶液に、窒素雰囲気下、-70℃で1.02M/トルエン溶液の水素化ジイソブチルアルミニウム(23.4ml)を50分間かけて滴下し、そのまま-70℃で1時間攪拌した。-70℃で、反応液にメタノール(3.0ml)を加え、クエンチ後、室温まで放置した。10%クエン酸水溶液を加え、5分間



撈拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10→80：20）にて精製し、5-プロピルテトラヒドロフラン-2-オール(440mg)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.9-0.98 (3H, m), 1.29-2.21 (7H, m), 2.45-2.56 (1H, m), 3.94-4.26 (1H, m),  
5.41-5.60 (1H, m)



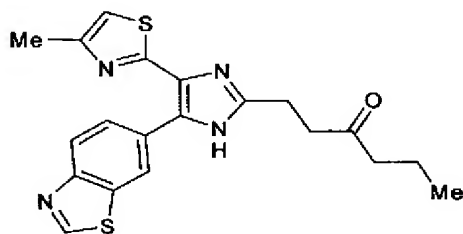
(2) 化合物204(741mg)、5-プロピルテトラヒドロフラン-2-オール(435mg)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液に、酢酸アンモニウム(1.98g)のメタノール(18ml)溶液を加え、室温で13時間撈拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→クロロホルム：メタノール＝40：1）にて精製した。これをメタノールに溶解させ、4N塩酸／酢酸エチル溶液を加え、溶媒を留去後、再結晶（メタノール-酢酸エチル）し、表題化合物 (165mg)を無色粉末状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.82-0.96 (3H, m), 1.25-1.49 (4H, m), 1.70-2.09 (2H, m), 2.33-2.48 (3H, m),  
2.90-3.29 (2H, m), 3.51 (1H, m), 7.37 (1H, s),  
7.84 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz),  
8.61 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 9.58 (1H, s)

#### [0097] 実施例35

##### 化合物201の合成



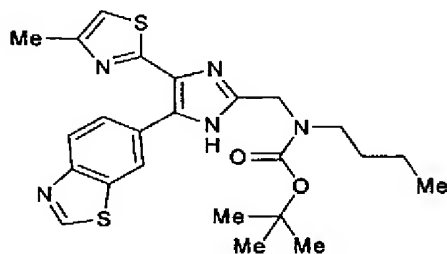
化合物81のフリー体(342mg)のジクロロメタン(7.0ml)に、Dess-Martin試薬(400mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→3:7→1:9)にて精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)し、表題化合物(225mg)を無色粉末状物質(融点:145.0-146.0°C)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.93 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.58-1.71 (2H, m), 2.44 (3H, d,  $J = 0.9$  Hz),  
2.44-2.50 (2H, m), 2.95-3.11 (4 H, m), 6.72 (1H, d,  $J = 0.9$  Hz),  
7.86 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz), 8.16 (1H, dd,  $J = 8.5, 0.6$  Hz),  
8.48 (1H, br), 9.03 (1H, s)

#### [0098] 実施例36

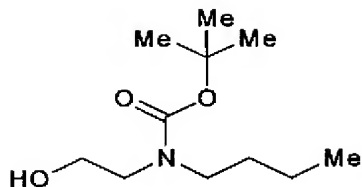
##### 化合物73の合成



(1) 2-ブチルアミノエタノール(3.00g)のクロロホルム(30ml)溶液に、室温でジ-tert-ブチルジカーボネート(5.87g)を滴下し、室温で15分間攪拌した。溶媒を留去し、tert-ブチル ブチル-(2-ヒドロキシエチル)カルバメート(6.10g)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

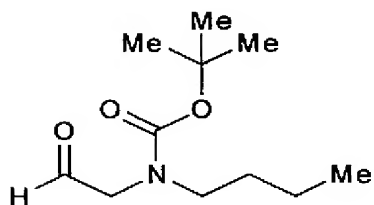
0.93 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.22-1.56 (13H, m), 3.22 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz),  
3.38 (2H, t,  $J = 5.1$  Hz), 3.69-3.80 (2H, m)



(2) tert-ブチル ブチル-(2-ヒドロキシエチル)カルバメート(1.00g)のジクロロメタン(20ml)溶液に、室温でDess-Martin試薬(2.15g)を加え、室温で15分間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20→75:25)にて精製し、tert-ブチル ブチル-(2-オキシエチル)カルバメート(755mg)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.93 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.20–1.55 (13H, m), 3.19–3.36 (2H, m),  
3.82 (1H, s), 3.92 (1H, s), 9.58 (1H, s)

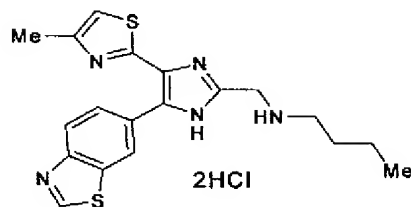


(3) 化合物204 (750mg)、tert-ブチル ブチル-(2-オキシエチル)カルバメート(728mg)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、酢酸アンモニウム(2.00g)のメタノール(20ml)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20→50:50)にて精製し表題化合物(862mg)を無色無形物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.88 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.20–1.59 (13H, m), 2.34 (3H, s), 3.29 (2H, brs),  
4.46 (2H, brs), 7.14 (1H, s), 8.02–8.18 (2H, m), 8.86 (1H, brs),  
9.43 (1H, s), 12.73 (1H, brs)

## 化合物74の合成



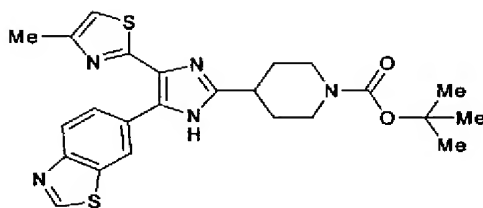
化合物73(875mg)の10%塩酸／メタノール(10ml)溶液を、室温で4時間攪拌した。反応液に4N塩酸／ジオキサン(1.0ml)溶液を加え、室温でさらに30分間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を再結晶(メタノールージエチルエーテル)し、表題化合物(730mg)を無色粉末状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.91 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz), 1.31–1.45 (2H, m), 1.62–1.75 (2H, m),  
 2.38 (3H, d,  $J$  = 1.1 Hz), 3.00–3.15 (2H, m), 4.32–4.41 (2H, m),  
 7.25 (1H, d,  $J$  = 0.9 Hz), 8.12 (1H, dd,  $J$  = 8.7, 1.8 Hz),  
 8.19 (1H, dd,  $J$  = 8.7, 0.6 Hz), 8.94 (1H, d,  $J$  = 1.2 Hz), 9.49 (1H, s),  
 9.69 (2H, brs)

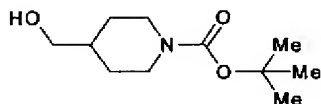
## [0100] 実施例38

## 化合物78の合成



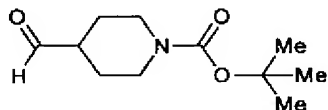
(1) ピペリジン-4-イルメタノール(2.00g)の酢酸エチル(20ml)ーテトラヒドロフラン(10ml)の混合溶媒に、ジ-tert-ブチルジカーボネート(4.17g)を加え、室温で22時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、tert-ブチル 4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-カルボキシレート(4.06g)を薄桃色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.02–1.82 (5H, m), 1.46 (9H, s),  
2.59–2.81 (2H, m), 3.43–3.59 (2H, m), 4.02–4.23 (2H, m)



(2) tert-ブチル 4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-カルボキシレート(4.00g)のジクロロメタン(40ml)溶液に、Dess-Martin試薬(7.89g)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、1%水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1)にて精製し、tert-ブチル 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート(2.43g)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
1.46 (9H, s), 1.38–1.99 (4H, m), 2.41 (1H, m), 2.83–3.03 (2H, m),  
3.87–4.08 (2H, m), 9.66 (1H, s)

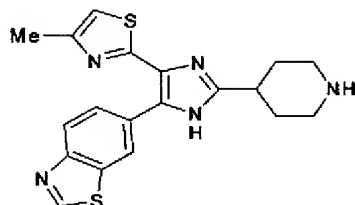


(3) 化合物204(2.00g)、tert-ブチル 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート(2.22g)のテトラヒドロフラン(70ml)溶液に、酢酸アンモニウム(5.35g)のメタノール(35ml)溶液を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1→20:1)にて精製し、表題化合物(3.27g)を淡黄色無形物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
1.47 (9H, s), 1.67–2.17 (4H, m), 2.43 (3H, d,  $J = 0.9$  Hz),  
2.76–3.09 (3H, m), 4.13–4.33 (2H, m), 6.68 (1H, s),  
7.85 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.30 (1H, s),  
9.02 (1H, s)

## [0101] 実施例39

## 化合物77の合成



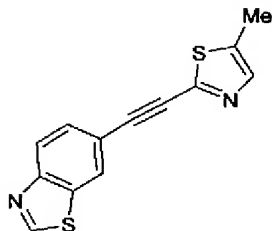
化合物78(2.00g)のメタノール(20ml)溶液に、4N塩酸／酢酸エチル(10.4ml)を加え、室温で1時間、50℃で1.5時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層に食塩を入れて飽和にし、クロロホルムで抽出した。有機層を一緒にし、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール＝50：1→20：1)にて精製後、再結晶(酢酸エチル)し、表題化合物(793mg)を無色粉末状物質(融点：199.5–200.5℃)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.76–2.17 (4H, m), 2.45 (3H, d,  $J = 0.9$  Hz), 2.72–2.85 (2H, m),  
3.02 (1H, m), 3.20–3.32 (2H, m), 6.68 (1H, brs),  
7.85 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz), 8.17 (1H, dd,  $J = 8.5, 0.3$  Hz),  
8.32 (1H, br), 9.03 (1H, s)

## [0102] 実施例40

## 化合物226の合成

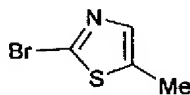


(1) 2-アミノ-5-メチルチアゾール(2.00g)のアセトニトリル(20ml)の懸濁液に、氷冷下、亜硝酸t-ブチル(1.99g)を滴下後、臭化銅(II)(4.30g)を徐々に加えた。0℃で3時間

攪拌後、反応液に1N塩酸(100ml)を加え、酢酸エチル(200ml)で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(中性;ヘキサン:酢酸エチル=80:20)にて精製し、2-ブロモ-5-メチルチアゾール(1.31g)を黄色油状として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

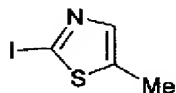
2.44 (3H, d,  $J = 1.2$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J = 1.1$  Hz)



(2) 2-ブロモ-5-メチルチアゾール(1.00g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ で2.59M/ヘキサン溶液のn-ブチルリチウム(2.40ml)を滴下し、同温度で40分間攪拌した。ヨウ素(1.55g)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を $-78^\circ\text{C}$ で滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20ml)を加え、反応をクエンチ後、室温まで放置した。水(20ml)を加え、酢酸エチル(100ml)で2回抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(50ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=85:15)にて精製し、2-ヨード-5-メチルチアゾール(764mg)を茶色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.47 (3H, d,  $J = 1.2$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz)



(3) 実施例17-(2)で合成した6-エチニルベンゾチアゾール(483mg)、2-ヨード-5-メチルチアゾール(740mg)のアセトニトリル溶液(10ml)溶液に、窒素雰囲気下、トリエチルアミン(15ml)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(179mg)を加えた。窒素雰囲気下、6時間還流加熱を行った。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=85:15→50:50)にて精製し、表題化合物(601mg)を黄色粉末状物質(融点: $137.0-140.0^\circ\text{C}$ )として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

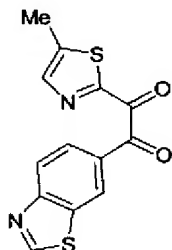
2.53 (3H, d,  $J = 1.1$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 1.1$  Hz),

7.71 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz), 8.13 (1H, dd,  $J = 8.5, 0.6$  Hz),

8.20 (1H, dd,  $J = 1.6, 0.5$  Hz), 9.07 (1H, s)

[0103] 実施例41

化合物227の合成



化合物226 (593mg)のアセトン(45.7ml)–バッファー\*(25.5ml)の混合溶液に、過マンガン酸カリウム(733mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を氷冷し、亜硝酸ナトリウム(297mg)をゆっくりと加えた後、10%硫酸(3.0ml)を滴下した。氷冷下、15分間攪拌後、反応液にクロロホルム(100ml)と水(30ml)を加え、セライトろ過した。ろ液を抽出分離後、水層をクロロホルム(100ml)で再度抽出した。一緒にした有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(中性;ヘキサン:酢酸エチル=65:35→45:55), (中性;ヘキサン:酢酸エチル=5:95)で2回精製し、表題化合物(424mg)を黄色粉末状物質(融点:154.0–155.0°C)として得た。

バッファー\*:炭酸水素ナトリウム(6.8g)と無水硫酸マグネシウム(68.0g)を水(3.0l)に溶解させたもの。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.65 (3H, d,  $J = 1.1$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 1.1$  Hz),

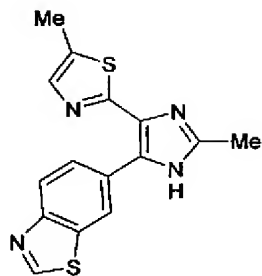
8.15 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz), 8.24 (1H, dd,  $J = 8.5, 0.6$  Hz),

8.63 (1H, dd,  $J = 1.7, 0.6$  Hz), 9.22 (1H, s)

[0104] 実施例42

化合物228の合成





化合物227(414mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、アセトアルデヒド(0.15ml)、酢酸アンモニウム(900mg)のメタノール(10ml)溶液を加え、室温で13時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(70ml)を加え、中和後、酢酸エチル(150ml)で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→クロロホルム:メタノール=90:10)後、再結晶(n-ヘキサン-酢酸エチル)し、表題化合物(230mg)を無色粉末状物質(融点: 210.0–211.0°C)として得た。

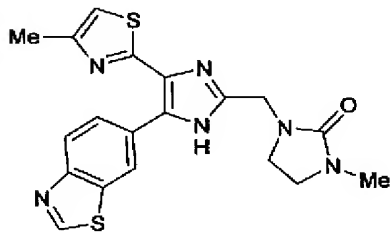
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.37 (3H, s), 2.42 (3H, s), 7.44 (1H, brs), 8.09–8.15 (2H, m),

8.78 (1H, br), 9.42 (1H, s), 12.53 (1H, br)

#### [0105] 実施例43

##### 化合物239の合成

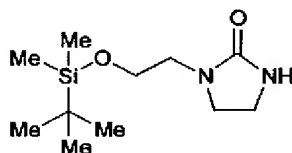


(1) 1-(2-ヒドロキシエチル)-2-イミダゾリジノン(7.67g)のN,N-ジメチルホルムアミド(75ml)溶液に、イミダゾール(9.63 g)、クロロ-tert-ブチルジメチルシラン(9.77g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで希釈後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=35:65→0:100)にて精製し、1

—[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]イミダゾリジン-2-オン(8.73g)を無色固体物質(融点:53.5–57.0°C)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

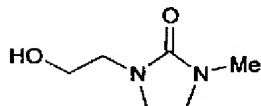
0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 3.30 (2H, t,  $J = 5.3\text{Hz}$ ), 3.34–3.46 (2H, m),  
3.54–3.65 (2H, m), 3.74 (2H, t,  $J = 5.3\text{Hz}$ )



(2) 水素化ナトリウム(393mg)をヘキサンで2回洗浄し、テトラヒドロフラン(10ml)を加えた。容器を氷水浴で冷却し、1-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]イミダゾリジン-2-オン(2.00g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を内温を10°C以下に保ちながら滴下した。15分間攪拌した後、ヨードメタン(766  $\mu\text{l}$ )を同じ温度で滴下し、室温で20分間攪拌した。水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで希釈した。混合液を2N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=35:65→0:100、クロロホルム:メタノール=4:1)にて精製し、油状物質の混合物(※)を得た。全ての水層を一緒にして濃縮し、得られた残渣をクロロホルム-メタノール混合液に懸濁し、ろ過した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣と先に得られた油状物質の混合物(※)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=9:1)にて精製し、1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン(907mg)を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.80 (3H, s), 3.29–3.45 (6H, m), 3.74–3.79 (2H, m)



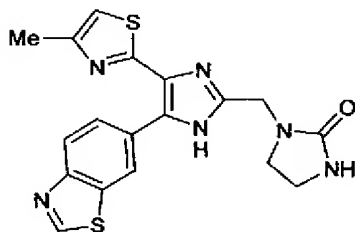
(3) 1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン(372mg)のクロロホルム(10ml)溶液にDess-Martin試薬(1.094g)を加え、室温で1.5時間攪拌した。この反応液にメタノール(10ml)、化合物204(400mg)、酢酸アンモニウム(856mg)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1→15:1)、(クロロホルム:アセトン=2:1→1:1)、次いでNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)精製を3回行った後、再結晶(酢酸エチル-ジエチルエーテル)にて表題化合物(27mg)を無色粉末状物質(融点:232.0-233.5°C)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.45 (3H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 2.83 (3H, s), 3.30-3.54 (4H, m), 4.47 (2H, s),  
6.75 (1H, s), 7.89 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5\text{Hz}$ ), 8.12-8.21 (1H, m),  
9.03 (1H, s)

#### [0106] 実施例44

##### 化合物240の合成



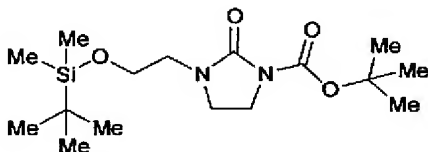
(1) 水素化ナトリウム(393mg)をヘキサンで2回洗浄し、テトラヒドロフラン(10ml)を加えた。容器を氷水浴で冷却し、実施例43-(1)で合成した化合物(2.00g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を、内温を10°C以下に保ちながら滴下した。5分間攪拌した後、二炭酸ジ-tert-ブチル(2.31g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を同じ温度で滴下し、室温で2時間、さらに50°Cで18時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを順次加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、tert-ブチル 3-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-2-オキソイミダゾリジン-1-カルボキシレート(1.54g)を無色粉末状

物質(融点:35.5–45.5℃)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.05 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.53 (9H, s), 3.35 (2H, t,  $J = 5.2\text{Hz}$ ),

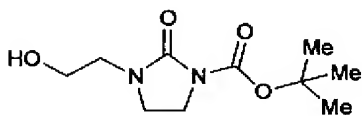
3.48–3.55 (2H, m), 3.71–3.79 (4H, m)



(2) tert-ブチル 3-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-2-オキシイミダゾリジン-1-カルボキシレート (1.50g) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液に、1.0M/テトラヒドロフラン溶液のテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド (4.35ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液にメタノール (1ml) を加え、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1→10:1) にて精製し、tert-ブチル 3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキシイミダゾリジン-1-カルボキシレート (940mg) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.39–1.58 (9H, m), 3.27–3.86 (8H, m)

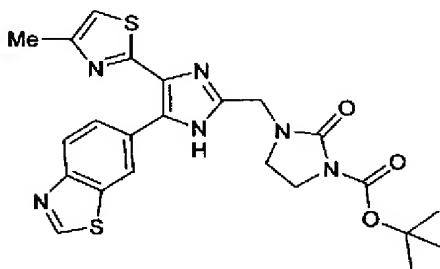


(3) tert-ブチル 3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキシイミダゾリジン-1-カルボキシレート (800mg) のクロロホルム (8ml) 溶液に、Dess-Martin試薬 (1.47g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈してセライトろ過し、ろ液の溶媒を留去した。残渣にテトラヒドロフラン (30ml)、メタノール (15ml)、化合物204 (1.00g)、酢酸アンモニウム (2.14g) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで抽出した。有機層を一緒にし、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=40:1→20:1) にて精製し、

tert-ブチル 3-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキシイミダゾリジン-1-カルボキシレート(983mg)を淡黄色無形物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.49 (9H, s), 2.44 (3H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 3.50–3.58 (2H, m),  
3.76–3.84 (2H, m), 4.58 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.88–7.96 (1H, m),  
8.14 (1H, d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ ), 9.03 (1H, s)



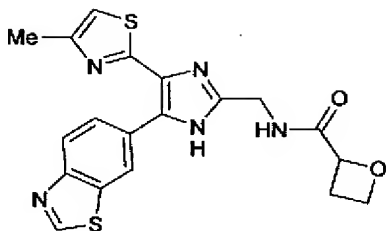
(4) tert-ブチル 3-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキシイミダゾリジン-1-カルボキシレート(800mg)のメタノール(8ml)溶液に、4N塩酸/酢酸エチル(4.03ml)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで抽出した。有機層を一緒にし、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1→10:1)にて精製後、再結晶(クロロホルム-酢酸エチル)し、表題化合物(392mg)を無色粉末状物質(融点:236.0–237.0°C)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.34 (3H, s), 3.23–3.32 (2H, m), 3.40–3.48 (2H, m), 4.35 (2H, s),  
6.53 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 8.10–8.17 (2H, m), 8.86 (1H, brs),  
9.44 (1H, s), 12.83 (1H, brs)

#### [0107] 実施例45

化合物242の合成

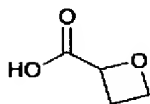


(1) 酸化クロム(VI)の水(3ml)溶液に氷冷下、硫酸(2.86ml)、水(6ml)を順次加えた。この溶液を2-ヒドロキシメチルオキシセタン(1.00g)のアセトン(22ml)溶液に、氷冷下、内温を20℃以下に保ちながら滴下し、室温で2時間攪拌した。2-プロパノールを加えて反応を停止し、酢酸エチルで希釈してセライトろ過した。ろ液を飽和食塩水で洗浄し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を一緒にし、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(中性、クロロホルム:メタノール=9:1→4:1)にて精製し、オキシセタン-2-カルボン酸(83mg)を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.70–2.90 (1H, m), 3.01–3.21 (1H, m), 4.68–4.87 (2H, m),

5.19 (1H, dd,  $J = 9.2, 6.6\text{Hz}$ )



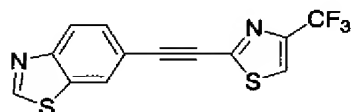
(2) 化合物70(301mg)とオキシセタン-2-カルボン酸(74mg)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(118mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(167mg)を加え室温で3時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで抽出した。有機層を一緒にし、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1→15:1)にて精製後、再結晶(クロロホルム-酢酸エチル)し、表題化合物(265mg)を無色粉末状物質(融点:224.5–226.5℃)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.34 (3H, s), 2.52–2.63 (1H, m), 2.86–3.00 (1H, m), 4.38–4.67 (4H, m),  
 4.99 (1H, dd, J = 9.0, 6.5Hz), 7.15 (1H, d, J = 0.9Hz), 8.03–8.17 (2H, m),  
 8.52 (1H, t, J = 5.8Hz), 8.87 (1H, s), 9.44 (1H, s), 12.72 (1H, s)

#### 実施例46

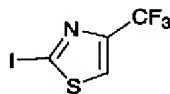
##### 化合物250の合成



(1) 2-アミノ-4-トリフルオロメチルチアゾール(1.00g)のアセトニトリル(10ml)の溶液に、氷冷下、亜硝酸t-ブチル(679mg)を滴下後、ヨウ化銅(I)(1.25g)を徐々に加えた。0℃で2時間攪拌後、反応液に1N塩酸(100ml)を加え、酢酸エチル(100ml)で2回抽出した。有機層にシリカゲルを加え、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20)にて精製し、2-ヨード-4-トリフルオロメチルチアゾール(747mg)を茶色固体状物質(融点:35.5–36.0℃)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

7.75 (1H, q, J = 0.9 Hz)



(2) 実施例17-(2)で合成した6-エチニルベンゾチアゾール(402mg)、2-ヨード-4-トリフルオロメチルチアゾール(708mg)のアセトニトリル溶液(8ml)溶液に、窒素雰囲気下、トリエチルアミン(12.5ml)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(151mg)を加えた。窒素雰囲気下、3時間還流加熱を行った。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=85:15→70:30)にて精製し、表題化合物(573mg)を黄色粉末状物質(融点:153.0–154.0℃)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

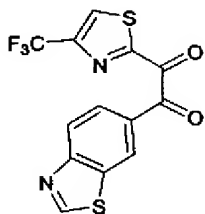
7.74 (1H, dd, J = 8.5, 1.6 Hz), 7.81 (1H, q, J = 0.9 Hz),

8.16 (1H, dd, J = 8.5, 0.6 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 1.7, 0.6 Hz),

9.11 (1H, s)

## 実施例47

## 化合物251の合成



化合物250 (562mg)のアセトン(35.9ml)-バッファー\*(20.0ml)の混合溶液に、過マンガン酸カリウム(572mg)を加え、室温で30分間した。反応液を氷冷し、亜硝酸ナトリウム(234mg)をゆっくりと加えた後、10%硫酸(2.4ml)を滴下した。氷冷下、15分間攪拌後、反応液にクロロホルム(100ml)と水(30ml)を加え、セライトろ過した。ろ液を抽出分離後、水層をクロロホルム(100ml)で再度抽出した。一緒にした有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(中性;ヘキサン:酢酸エチル=50:50)にて精製し、表題化合物(113mg)を黄色粉末状物質(融点:163.5-164.5°C)として得た。

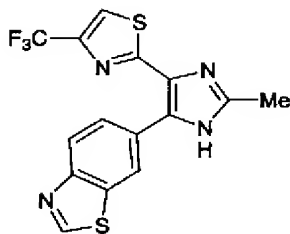
バッファー\*:炭酸水素ナトリウム(6.8g)と無水硫酸マグネシウム(68.0g)を水(3.0l)に溶解させたもの。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

8.14-8.32 (3H, m), 8.69 (1H, m), 9.27 (1H, s)

## 実施例48

## 化合物244の合成



化合物251(107mg)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、アセトアルデヒド(0.15ml)と酢酸アンモニウム(194mg)のメタノール(3ml)溶液を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液



に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)を加え、中和後、酢酸エチル(100ml)で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:70→1:99)後、再結晶(n-ヘキサン-酢酸エチル)し、表題化合物(25mg)を無色粉末状物質(融点:190.5–192.0°C)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm:

2.40 (3H, s), 8.03 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz),

8.34 (1H, s), 8.89 (1H, brs), 9.45 (1H, s), 12.78 (1H, br)

対応する原料を用いて実施例1–48と同様の操作を行い、表1に示した化合物を得た。

[0108] [表1]

表1

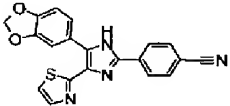
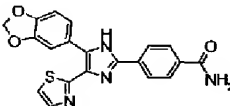
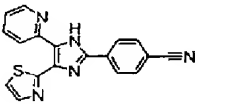
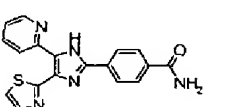
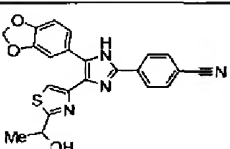
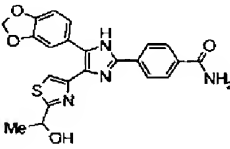
化合物番号	化合物構造式	塩情報	融点(°C)	<sup>1</sup> H-NMR
化合物1				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 6.11 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.52 (1H, bd, J = 7.9Hz), 7.61-7.72 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 3.4Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.4Hz), 13.10 (1H, bs)
化合物2			248.0-249.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 6.11 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.43 (1H, bs), 7.53 (1H, bd, J = 7.8Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 3.3Hz), 7.93-8.07 (3H, m), 8.16 (2H, d, J = 8.2Hz), 12.90 (1H, bs)
化合物3				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 7.65 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 3.3Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.08 (1H, d, J = 3.3Hz), 8.24 (1H, m), 8.46 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.75-9.00 (2H, m)
化合物4			255.5-256.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 7.34-7.48 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 3.3Hz), 7.88-8.10 (5H, m), 8.25-8.40 (2H, m), 8.74 (1H, d, J = 4.0Hz), 9.05 (1H, m), 13.41 (1H, bs)
化合物5				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.69 (3H, d, J = 6.5Hz), 5.19 (1H, q, J = 6.5Hz), 6.02 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.13-7.23 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 8.7Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.7Hz), 10.64 (1H, bs)
化合物6			140.0-148.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.47 (3H, m), 4.95 (1H, m), 5.95-6.28 (3H, m), 6.93 (1H, m), 7.13-7.45 (3H, m), 7.68 (1H, m), 7.90-8.05 (3H, m), 8.15 (2H, d, J = 8.1Hz), 12.72 (1H, m)

表1 (続き)

化合物7			153.0-159.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.57 (3H, s), 6.07 (2H, s), 7.02 (1H, bs), 7.25-7.47 (3H, m), 7.94-8.05 (3H, m), 8.17 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.26 (1H, s), 12.85 (1H, bs)
化合物8				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.36 (3H, s), 6.10 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, s), 7.55 (1H, bd, J = 7.6 Hz), 7.73 (1H, bs), 7.97 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.26 (2H, d, J = 8.3 Hz), 13.05 (1H, bs)
化合物9			276.0-277.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.36 (3H, s), 6.10 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.18 (1H, s), 7.42 (1H, bs), 7.58 (1H, bd, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, bs), 7.94-8.08 (3H, m), 8.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 12.87 (1H, bs)
化合物10				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.6 Hz), 6.10 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (1H, s), 7.58 (1H, bd, J = 8.1 Hz), 7.80 (1H, bs), 7.97 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.26 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.05 (1H, bs)
化合物11			259.5-261.5	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.5 Hz), 6.10 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.19 (1H, s), 7.42 (1H, bs), 7.59 (1H, bd, J = 8.1 Hz), 7.82 (1H, bs), 7.99 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.04 (1H, bs), 8.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 12.87 (1H, bs)
化合物12				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 6.12 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, bd, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, bs), 7.75 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.25 (2H, d, J = 8.2 Hz)
化合物13			273.0-275.5	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 6.12 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.38-7.53 (2H, m), 7.63 (1H, bs), 7.74 (1H, s), 7.99 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.04 (1H, bs), 8.14 (2H, d, J = 8.2 Hz), 13.03 (1H, bs)

表1(続き)

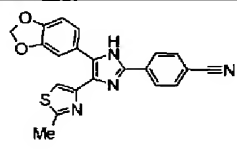
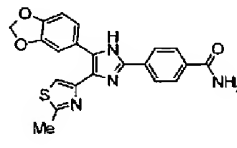
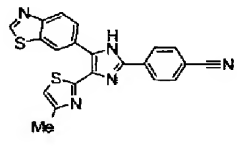
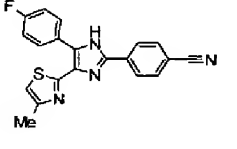
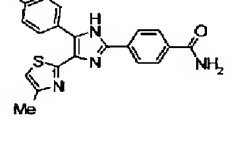
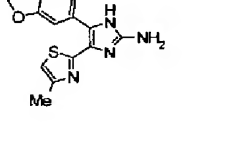
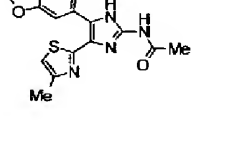
化合物14				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.74 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.14–7.24 (3H, m), 7.70 (2H, d, J = 8.7Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.7Hz)
化合物15				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.76 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.15–7.25 (3H, m), 7.89 (2H, d, J = 8.7Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.7Hz)
化合物16			295.0–295.5	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.34 (3H, s), 7.24 (1H, s), 8.00 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.10–8.37 (4H, m), 8.86 (1H, brs), 9.48 (1H, s), 13.33 (1H, brs)
化合物17			283.5–286.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.35 (3H, s), 7.21 (1H, s), 7.34 (2H, dd, J = 8.9, 8.9 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.3Hz), 8.08 (2H, m), 8.26 (2H, d, J = 8.3Hz), 13.20 (1H, bs)
化合物18			281.0–281.5	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.35 (3H, s), 7.19 (1H, s), 7.34 (2H, dd, J = 8.6, 8.6Hz), 7.43 (1H, bs), 7.94–8.24 (7H, m), 13.02 (1H, bs)
化合物19			205.5–208.0	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.39 (3H, d, J = 0.9Hz), 6.00 (2H, s), 6.60 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.84 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.7Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.7Hz)
化合物20			169.0–173.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.09 (3H, s), 2.34 (3H, d, J = 0.9Hz), 6.07 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.13 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.2, 1.7Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.7Hz), 11.28 (1H, bs), 11.76 (1H, bs)

表1 (続き)

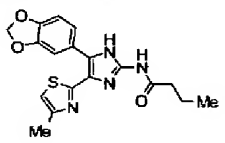
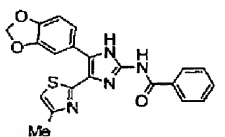
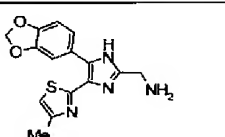
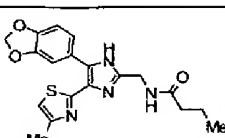
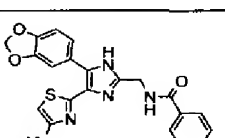
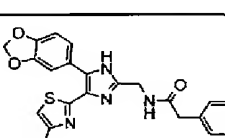
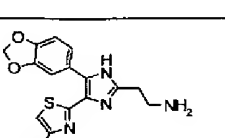
化合物21				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 0.93 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.63 (2H, qt, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.28–2.41 (5H, m), 6.07 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.12 (1H, s), 7.46 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.79 (1H, bs), 11.25 (1H, bs), 11.78 (1H, bs)
化合物22			223.0–225.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.36 (3H, s), 6.08 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.1Hz), 7.48–7.68 (4H, m), 7.83 (1H, bs), 8.09 (2H, J = 8.5Hz), 11.57 (1H, bs), 12.21 (1H, bs)
化合物23				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.34 (3H, d, J = 0.9Hz), 3.71 (2H, s), 6.07 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.10 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.2, 1.7Hz), 7.75 (1H, bs)
化合物24			181.0–184.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 0.88 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.54 (2H, qt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.12 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.34 (3H, s), 4.31 (2H, d, J = 5.4Hz), 6.07 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.12 (1H, d, J = 0.8Hz), 7.47 (1H, bs), 7.77 (1H, bs), 8.30 (1H, t, J = 5.4Hz), 12.45 (1H, bs)
化合物25			217.5–219.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.34 (3H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.4Hz), 6.07 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.11 (1H, s), 7.42–7.59 (4H, m), 7.77 (1H, bs), 7.92 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.32 (1H, t, J = 5.4Hz), 12.51 (1H, bs)
化合物26			165.5–169.5	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.34 (3H, s), 3.42 (2H, s), 3.72 (3H, s), 4.31 (2H, d, J = 5.3Hz), 6.07 (2H, s), 6.85 (2H, J = 8.6Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.13 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.22 (2H, J = 8.6Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.2, 1.7Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.7Hz), 8.53 (1H, t, J = 5.3Hz), 12.48 (1H, bs)
化合物27			155.5–157.5	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.44 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.91 (2H, t, J = 5.9Hz), 3.18 (2H, t, J = 5.9Hz), 6.00 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.1, 1.7Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.7Hz)

表1(続き)

化合物28			148.0-150.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 0.83 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.50 (2H, qt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.04 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.34 (3H, s), 2.79 (t, J = 7.3Hz), 3.42 (2H, td, J = 7.3, 5.4Hz), 6.07 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.10 (1H, s), 7.51 (1H, bd, J = 7.9Hz), 7.82 (1H, bs), 7.94 (1H, t, J = 5.4Hz), 12.29 (1H, bs)
化合物29				(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.90 (2H, tt, J = 6.4, 6.4Hz), 2.43 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.84-3.01 (4H, m), 5.99 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.1, 1.7Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.7Hz)
化合物30			134.5-138.5	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 0.96 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.69 (2H, qt, J = 7.4, 7.4Hz), 1.80-1.94 (2H, m), 2.22 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.45 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.79 (t, J = 6.2Hz), 3.40 (2H, td, J = 6.2, 5.9Hz), 5.99 (2H, s), 6.03 (1H, bs), 6.72 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.39 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.55 (1H, bs)
化合物31				(200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.82 (2H, tt, J = 7.7, 6.9Hz), 2.15 (6H, s), 2.28 (2H, t, J = 6.9Hz), 2.35 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.66 (2H, t, J = 7.7Hz), 6.07 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.09 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.46 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.75 (1H, bs), 12.33 (1H, bs)
化合物32				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.57 (2H, tt, J = 7.4, 7.4Hz), 1.86 (2H, tt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.42 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.74-2.86 (4H, m), 6.00 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.1, 1.7Hz), 7.28 (1H, bs)
化合物33			132.0-133.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 0.83 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.38-1.58 (4H, m), 1.69 (2H, tt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.02 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.34 (3H, s), 2.65 (t, J = 7.5Hz), 3.07 (2H, td, J = 7.5, 5.4Hz), 6.06 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.09 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.50 (1H, bd, J = 8.2Hz), 7.77 (1H, t, J = 5.4Hz), 7.82 (1H, bs), 12.20 (1H, bs)
化合物34				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.34 (3H, d, J = 0.9Hz), 6.08 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.21 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.2, 1.7Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.7Hz)

表1 (続き)

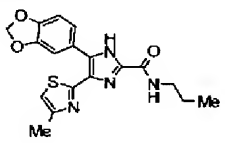
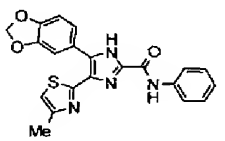
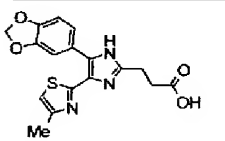
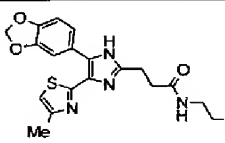
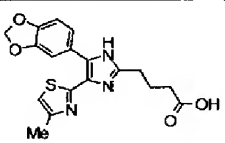
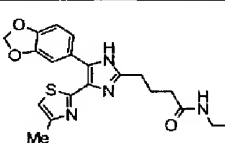
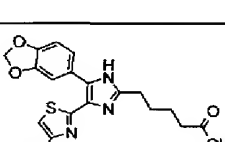
化合物35			199.5-200.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 0.89 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.56 (2H, qt, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.34 (3H, s), 3.24 (2H, td, J = 7.3, 5.4Hz), 6.07 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.20 (1H, s), 7.45 (1H, bd, J = 8.2Hz), 7.58 (1H, bs), 8.42 (1H, t, J = 5.4Hz), 13.45 (1H, bs)
化合物36			222.0-222.5	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.36 (3H, s), 6.08 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.24 (1H, s), 7.37 (2H, dd, J = 7.5, 7.3Hz), 7.47 (1H, bd, J = 7.9Hz), 7.60 (1H, bs), 7.85 (2H, J = 7.5Hz), 10.26 (1H, bs), 13.68 (1H, bs)
化合物37				(200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.39 (3H, d, J = 1.0Hz), 2.81 (2H, t, J = 7.1Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.1Hz), 6.11 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.0Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.1, 1.5Hz), 7.51 (1H, bs)
化合物38			106.5-108.5	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 0.90 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.51 (2H, qt, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.43 (3H, d, J = 1.1Hz), 2.66 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.24 (2H, td, J = 7.3, 5.4Hz), 5.91 (1H, bs), 6.00 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 1.1Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.1, 1.8Hz), 7.39 (1H, bs)
化合物39				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.93 (2H, tt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.26-2.41 (5H, m), 2.68 (2H, t, J = 7.4Hz), 6.06 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.10 (1H, s), 7.51 (1H, bd, J = 8.2Hz), 7.82 (1H, bs), 12.08 (1H, bs), 12.25 (1H, bs)
化合物40			75.0-79.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 0.84 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.40 (2H, qt, J = 7.3, 7.3Hz), 1.92 (2H, tt, J = 7.6, 7.6Hz), 2.15 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.34 (3H, s), 2.64 (2H, t, J = 7.6Hz), 3.00 (2H, td, J = 7.3, 5.4Hz), 6.07 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.10 (1H, s), 7.51 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.81 (1H, t, J = 5.4Hz), 7.83 (1H, bs), 12.24 (1H, bs)
化合物41				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.82 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.53 (2H, t, J = 6.8Hz), 3.28 (2H, t, J = 7.8Hz), 6.03 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.14 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.1, 1.7Hz)

表1(続き)

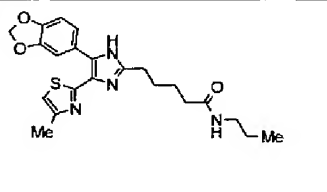
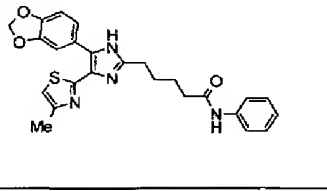
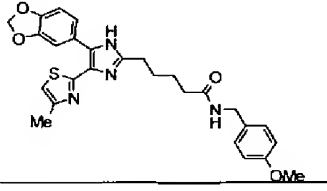
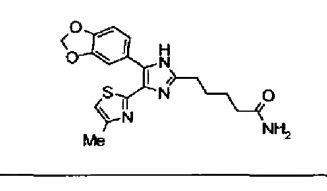
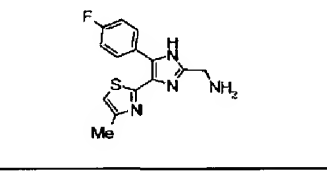
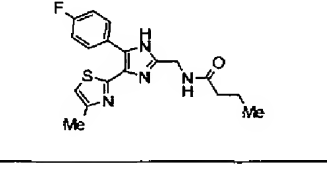
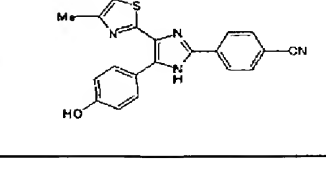
化合物42			(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 0.91 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.51 (2H, qt, J = 7.3, 7.3Hz), 1.69–1.91 (4H, m), 2.27 (2H, t, J = 6.4Hz), 2.44 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.84 (2H, t, J = 6.7Hz), 3.21 (2H, td, J = 7.3, 6.1Hz), 5.76 (1H, bs), 6.00 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.33 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.43
化合物43			(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.77–1.97 (4H, m), 2.43 (3H, d, J = 1.0Hz), 2.48 (2H, t, J = 6.3Hz), 2.89 (2H, t, J = 6.1Hz), 6.00 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 1.0Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.24–7.39 (3H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.67 (1H, bs)
化合物44		174.0–175.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.52–1.74 (4H, m), 2.17 (2H, t, J = 6.1Hz), 2.34 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 6.5Hz), 3.69 (3H, s), 4.18 (2H, d, J = 5.9Hz), 6.07 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.8Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.09 (1H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.51 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.83 (1H, bs), 8.25 (1H, t, J =
化合物45			(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.48–1.75 (4H, m), 2.09 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.34 (3H, d, J = 1.0Hz), 2.64 (2H, t, J = 7.5Hz), 6.07 (2H, s), 6.72 (1H, bs), 6.99 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.0Hz), 7.26 (1H, bs), 7.50 (1H, dd, J = 8.2, 1.7Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.7Hz), 12.21 (1H, bs)
化合物46			(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.42 (3H, d, J = 1.0Hz), 4.08 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 1.0Hz), 7.11 (2H, dd, J = 8.8, 8.8Hz), 7.71 (2H, m)
化合物47			(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 0.88 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.54 (2H, qt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.13 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.33 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 5.4Hz), 7.13 (1H, s), 7.28 (2H, dd, J = 8.9, 8.9Hz), 8.04 (2H, m), 8.32 (1H, t, J = 5.4Hz), 12.58 (1H, bs)
化合物48			(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.35 (3H, d, J = 0.8 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.24 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.71 (1H, s), 12.95 (1H, s)



表1(続き)

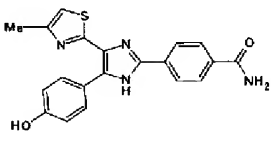
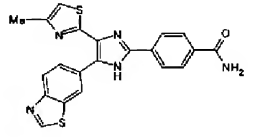
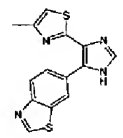
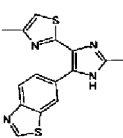
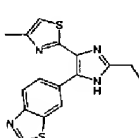
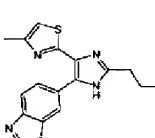
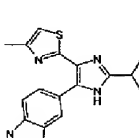
化合物49			>300	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.34 (3H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.14 (1H, s), 7.42 (1H, brs), 7.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.04 (1H, brs), 8.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.73 (1H, s), 12.82 (1H, brs)
化合物50			>300	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.34 (3H, s), 7.22 (1H, s), 7.44 (1H, brs), 8.00–8.20 (7H, m), 8.87 (1H, brs), 9.47 (1H, s), 13.15 (1H, brs)
化合物51			210.0–211.0	
化合物52			217.5–218.0	
化合物53		HCl		(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.40 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.44 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.04 (2H, q, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.84 (1H, m), 8.29 (1H, m), 8.61 (1H, m), 9.58 (1H, s)
化合物54			144.5–146.0	
化合物55			155.0–155.5	

表1 (続き)

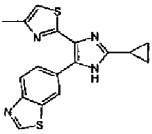
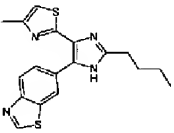
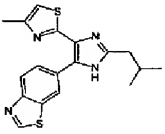
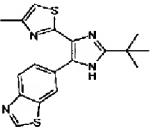
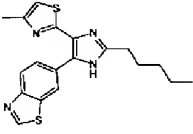
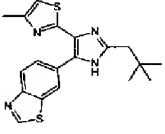
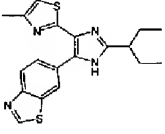
化合物56			190.5-191.0	
化合物57				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.39-1.51 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.44 (3H, d, J = 1.1 Hz), 2.81 (2H, t, J = 7.7 Hz), 6.69 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.5, 0.5 Hz), 8.39 (1H, s), 9.03 (1H, s)
化合物58		HCl	212.0-214.5	
化合物59			239.5-240.5	
化合物60				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.30-1.46 (4H, m), 1.74-1.87 (2H, m), 2.44 (3H, d, J = 0.8 Hz), 2.79 (2H, t, J = 7.8 Hz), 6.69 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s), 9.03 (1H, s)
化合物61		HCl		(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.05 (9H, s), 2.45 (3H, s), 2.91 (2H, s), 7.36 (1H, s), 7.85 (1H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.62 (1H, s), 9.59 (1H, s)
化合物62		HCl	207.0-212.0	

表1(続き)

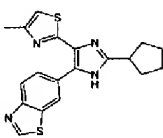
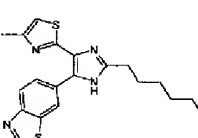
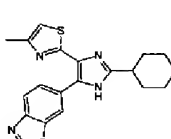
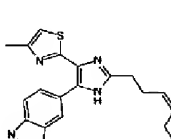
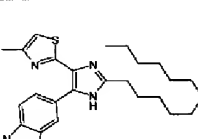
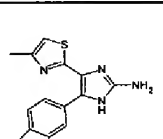
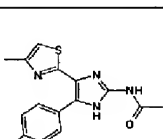
化合物63			180.5-182.0	
化合物64			129.0-130.5	
化合物65			195.0-196.5	
化合物66		HCl		(200 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm: 0.87 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.01 (2H, m), 2.44 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.59 (2H, m), 3.05 (2H, m), 5.34-5.50 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.59 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.58 (1H, s)
化合物67		HCl		(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm: 0.84 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.23 (18H, m), 1.82 (2H, m), 2.44 (3H, d, J = 0.6 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.84 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.58 (1H, s)
化合物68				(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm: 2.40 (3H, d, J = 0.9 Hz), 7.21 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.50 (2H, brs), 7.78 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.54 (1H, s)
化合物69				(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm: 2.12 (3H, s), 2.33 (3H, s), 7.16 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.10-8.13 (2H, m), 8.83 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 11.37 (1H, brs), 12.03 (1H, brs)



表1 (続き)

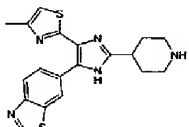
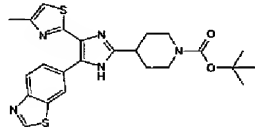
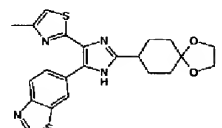
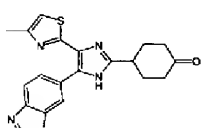
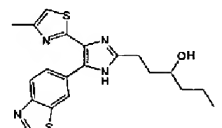
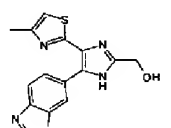
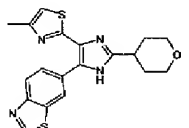
化合物77			199.5–200.5	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.76–2.17 (4H, m), 2.45 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.72–2.85 (2H, m), 3.02 (1H, m), 3.20–3.32 (2H, m), 6.68 (1H, brs), 7.85 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.5, 0.3 Hz), 8.32 (1H, br), 9.03 (1H, s)
化合物78				(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.47 (9H, s), 1.67–2.17 (4H, m), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.76–3.09 (3H, m), 4.13–4.33 (2H, m), 6.68 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, s), 9.02 (1H, s)
化合物79				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.63–2.23 (8H, m), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.94 (1H, m), 3.96–4.00 (4H, m), 6.67 (1H, brs), 7.86 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.31 (1H, brs), 9.03 (1H, s), 10.01 (1H, brs)
化合物80			207.5–208.5	
化合物81		HCl		(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 0.82–0.96 (3H, m), 1.25–1.49 (4H, m), 1.70–2.09 (2H, m), 2.33–2.48 (3H, m), 2.90–3.29 (2H, m), 3.51 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.7 Hz), 9.58 (1H, s)
化合物82			222.0–223.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.34 (3H, d, J = 0.8 Hz), 4.53 (2H, s), 5.50 (1H, brs), 7.15 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.05–8.18 (2H, m), 8.87 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 12.80 (1H, br)
化合物83			204.5–205.0	

表1 (続き)

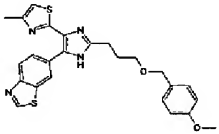
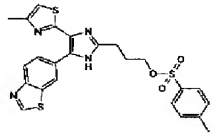
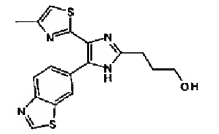
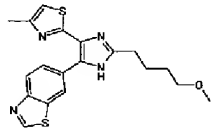
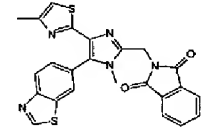
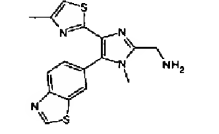
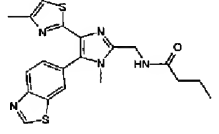
化合物84				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.95–2.05 (2H, m), 2.34 (3H, d, J = 0.6 Hz), 2.74–2.81 (2H, m), 3.50 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.72 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.85–6.91 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.23–7.29 (2H, m), 8.10–8.15 (2H, m), 8.90 (1H, s), 9.42 (1H, s), 12.51 (1H, s)
化合物85				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.21 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.38 (3H, s), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.12–4.17 (2H, m), 6.75 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.27–7.31 (2H, m), 7.74–7.79 (2H, m), 7.84 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.5, 0.6 Hz), 8.43 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.03 (1H, s)
化合物86				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.86–1.97 (2H, m), 2.37 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.51 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.00 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J = 8.5, 0.3 Hz), 8.77 (1H, s), 9.47 (1H, s)
化合物87		HCl		(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.58 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.44 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.24 (3H, s), 3.37 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.58 (1H, s)
化合物88			257.0–259.5	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.28 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.65 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.60 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.72–7.93 (4H, m), 8.11 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.09 (1H, s)
化合物89			183.0–184.5	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.36 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.52 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.5, 1.6 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 1.6, 0.5 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 8.4, 0.5 Hz), 9.10 (1H, s)
化合物90			212.5–213.5	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.47–1.63 (2H, m), 2.09–2.18 (5H, m), 3.47 (3H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.5, 0.5 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 1.7, 0.5 Hz), 8.46 (1H, brt, J = 5.6 Hz), 9.49 (1H, s)

表1 (続き)

化合物91				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2.31 and 2.46 (3H, 2d, J = 0.9 Hz), 4.96, 4.97, 5.27 and 5.61 (4H, 4s), 6.61–8.29 (13H, m), 8.94 and 9.04 (1H, 2s)
化合物92				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2.37 and 2.50 (3H, 2d, J = 0.9 Hz), 3.90 and 3.93 (2H, 2s), 5.12 and 5.50 (2H, 2s), 6.60–8.27 (9H, m), 8.97 and 9.07 (1H, 2s)
化合物93				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.88–0.98 (3H, m), 1.54–1.73 (2H, m), 2.08–2.20 (2H, m), 2.39 and 2.50 (3H, 2d, J = 0.9 Hz), 4.49–4.57 (2H, m), 5.15 and 5.51 (2H, 2s), 6.29–8.26 (10H, m), 8.98 and 9.07 (1H, 2s)
化合物94				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 0.71–0.94 (3H, m), 1.34–1.98 (4H, m), 2.38 and 2.46 (3H, 2d, J = 1.1 Hz), 2.90–2.98 (3H, m), 4.83 (2 H, s), 5.22 and 5.55 (2H, 2s), 6.60–8.29 (9H, m), 8.97 and 9.05 (1H, 2s)
化合物95			175.0–175.5	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 0.87–0.98 (3H, m), 1.48–1.67 (2H, m), 2.26–2.44 (5H, m), 2.90 and 3.07 (3H, 2s), 4.63 (2H, s), 7.15 (1H, m), 8.03–8.19 (2H, m), 8.84 (1H, m), 9.44 (1H, d, J = 1.2 Hz), 12.67 and 12.84 (1H, 2br)
化合物96			209.5–210.5	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.90–2.05 (2H, m), 2.25–2.33 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.50 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.08 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.81 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 12.82 (1H, br)
化合物97				(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 5.03 (2H, s), 6.00 (2H, s), 6.71 (1H, brs), 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.16–7.40 (2H, m), 7.72–7.91 (4H, m)

表1(続き)

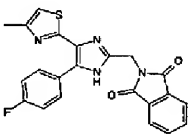
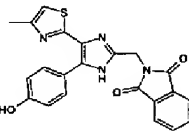
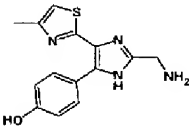
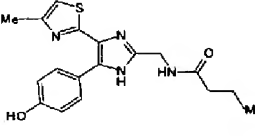
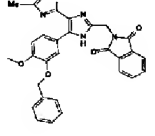
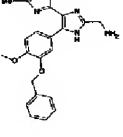
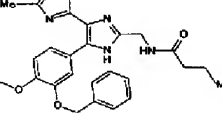
化合物98				(200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.32 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.25 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.83–7.97 (6H, m)
化合物99				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.30 (3H, d, J = 0.8 Hz), 4.86 (2H, s), 6.79 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.05 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.83–7.97 (4H, m), 9.64 (1H, s), 12.43 (1H, s)
化合物100				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.33 (3H, d, J = 0.8 Hz), 3.84 (2H, s), 6.82 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.75–7.91 (2H, m)
化合物101			135.5–136.5	
化合物102				(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.38 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.71 (1H, br), 6.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15–7.50 (7H, m), 7.68–7.80 (2H, m), 7.81–7.93 (2H, m)
化合物103				(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.42 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.90 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 0.9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.15–7.48 (6H, m), 7.71 (1H, s)
化合物104			176.0–177.0	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.66 (2H, qt, J = 7.5 Hz), 2.21 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.43 (3H, d, J = 1.1 Hz), 3.91 (3H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.19 (2H, s), 6.67 (1H, t, J = 6.1 Hz), 6.73 (1H, d, J = 1.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.13–7.48 (6H, m), 7.85 (1H, s)



表1(続き)

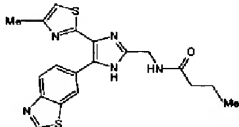
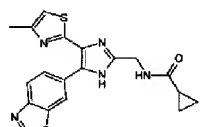
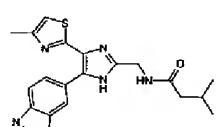
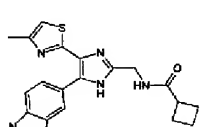
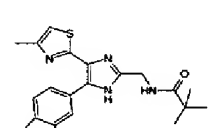
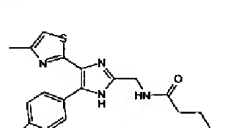
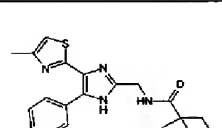
化合物105			190.0–191.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.47–1.64 (2H, m), 2.14 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.34 (3H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.08 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.34 (1H, t, J = 5.1 Hz), 8.85 (1H, s), 9.43 (1H, s), 12.72 (1H, s)
化合物106				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 0.79 (2H, m), 1.01 (2H, m), 1.44 (1H, m), 2.43 (3H, d, J = 0.8 Hz), 4.55 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.75 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.99 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.49 (1H, brs), 9.03 (1H, s)
化合物107			160.0–160.5	
化合物108			199.0–200.0	
化合物109			229.0–229.5	
化合物110			172.5–173.5	
化合物111			212.5–213.5	

表1(続き)

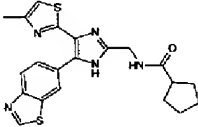
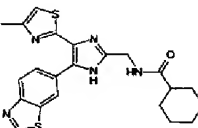
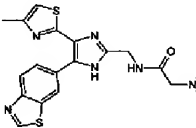
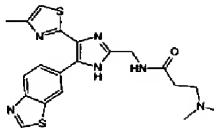
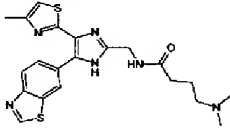
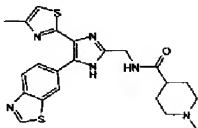
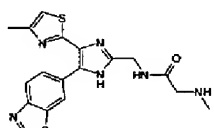
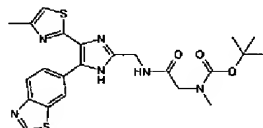
化合物112			156.5-161.0	
化合物113				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.21-1.90 (10H, m), 2.17 (1H, m), 2.44 (3H, d, J = 0.9 Hz), 4.53 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.54 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.76 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.52 (1H, brs), 9.03 (1H, s)
化合物114			211.5-212.5	
化合物115			150.0-150.5	
化合物116			200.5-205.5	
化合物117			204.0-205.5	
化合物118			200.5-203.5	
化合物119				(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.36 (9H, s), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.88 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.60 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.75 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.10 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.51 (1H, s), 9.02 (1H, s)

表1 (続き)

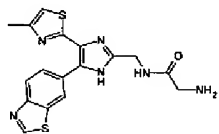
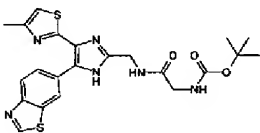
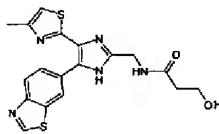
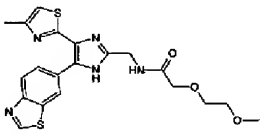
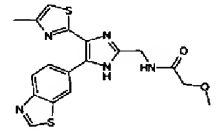
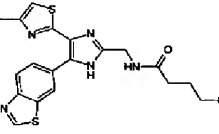
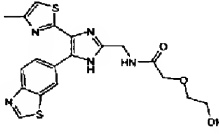
化合物120			214.5-215.0	
化合物121				(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 1.36 (9H, s), 2.42 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.85 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.59 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.55 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.57 (1H, s), 7.81 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.02 (1H, s)
化合物122			215.0-218.5	
化合物123			134.0-135.5	
化合物124			223.5-224.0	
化合物125			186.5-190.0	
化合物126			193.0-194.0	

表1(続き)

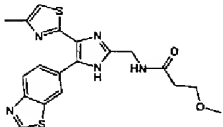
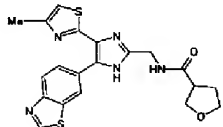
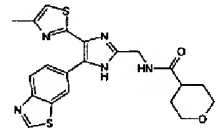
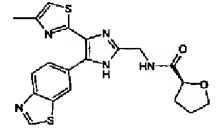
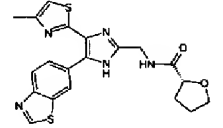
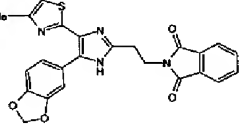
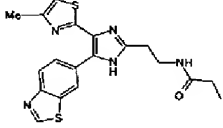
化合物127			154.5-155.5	
化合物128			174.0-175.0	
化合物129			197.0-197.5	
化合物130			185.0-185.5	
化合物131			185.0-185.5	
化合物132				(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.42 (3H, d, J = 0.7 Hz), 3.22 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.00 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.19-7.25 (2H, m), 7.69-7.87 (4H, m)
化合物133				(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.16 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.26 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.45 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.03-3.14 (2H, m), 3.73-3.85 (2H, m), 6.34 (1H, br), 6.75 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.60 (1H, br), 9.03 (1H, s)

表1 (続き)

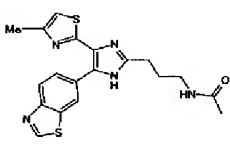
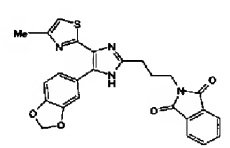
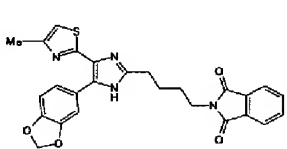
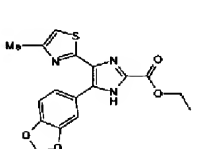
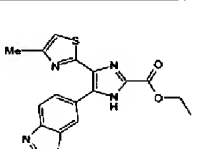
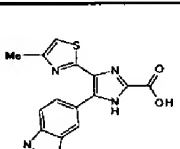
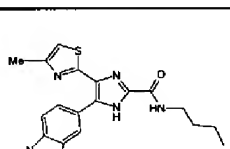
化合物134				(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.80–2.01 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.46 (3H, d, J = 1.3 Hz), 2.80–2.93 (2H, m), 3.35–3.51 (2H, m), 5.96 (1H, brs), 6.76 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.01 (1H, s)
化合物135				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.05–2.10 (2H, m), 2.32 (3H, d, J = 0.8 Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.70 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.06 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.07 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz), 7.77–7.84 (5H, m), 12.19 (1H, s)
化合物136				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.81–1.83 (4H, m), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.87 (2H, m), 3.78 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.01 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21–7.24 (2H, m), 7.69–7.86 (4H, m)
化合物137				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.34 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.09 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.22 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, m), 13.73 (1H, brs)
化合物138			238.5–239.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.31 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 6.8 Hz), 7.24 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.74 (1H, s), 9.48 (1H, s), 14.02 (1H, s)
化合物139				(200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.32 (3H, s), 7.13 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.00–8.18 (2H, m), 8.82 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.40 (1H, s)
化合物140			209.5–212.5	

表1(続き)

化合物141				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.79–2.86 (2H, m), 3.05–3.11 (2H, m), 3.74 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.70 (1H, brs), 6.86 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.17–7.40 (2H, m)
化合物142			168.5–170.5	
化合物143				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.38 (3H, s), 2.83 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.04 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.22 (1H, s), 7.97 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.75 (1H, s), 9.49 (1H, s)
化合物144			208.0–209.0	
化合物145			217.5–218.0	
化合物146			196.5–197.0	
化合物147			201.5–202.0	

表1 (続き)

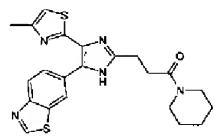
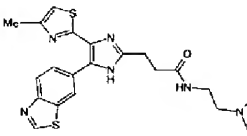
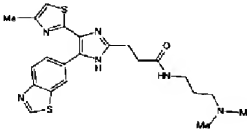
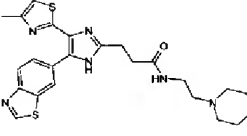
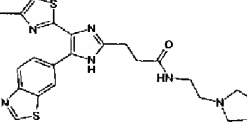
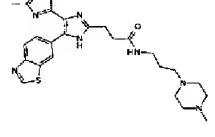
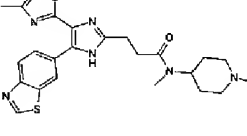
化合物148			179.0-180.0	
化合物149			163.5-164.0	
化合物150			78.5-82.5	
化合物151			114.0-119.0	
化合物152			171.0-173.0	
化合物153			188.0-189.0	
化合物154				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.32-2.08 (6H, m), 2.14 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.69-2.99 (8H, m), 3.66 (1H, m), 4.25 (1H, m), 7.13 (1H, s), 8.06-8.17 (2H, m), 8.91 (1H, s), 9.43 (1H, s), 12.51 (1H, s)

表1(続き)

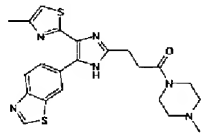
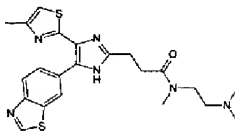
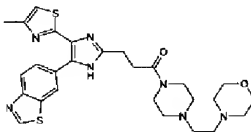
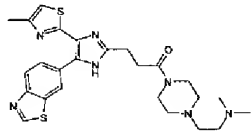
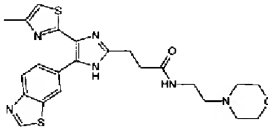
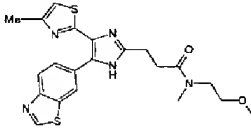
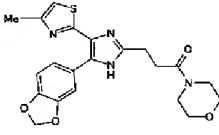
化合物155			201.0-201.5	
化合物156				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.23 and 2.25 (6H, 2s), 2.44 (5H, m), 2.80 and 2.86 (2H, m), 3.00 and 3.03 (3H, 2s), 3.18 (2H, m), 3.39 and 3.55 (2H, m), 6.70 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 and 8.75 (1H, m), 9.01 (1H, s), 10.95 (1H, m)
化合物157			164.5-166.0	
化合物158			169.5-172.0	
化合物159				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.34 (9H, m), 2.59 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.53 (4H, m), 7.14 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.89 (1H, m), 8.13 (2H, m), 8.92 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 12.54 (1H, s)
化合物160				(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.44 (3H, s), 2.84 (2H, s), 3.01 and 3.07 (3H, 2s), 3.17 (2H, m), 3.30 and 3.32 (3H, 2s), 3.50-3.65 (4H, m), 6.74 (1H, s), 7.90 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.61 (1H, brs), 9.01 (1H, s)
化合物161			216.5-218.0	



表1(続き)

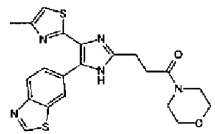
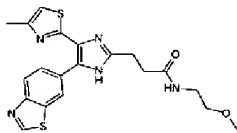
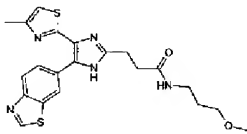
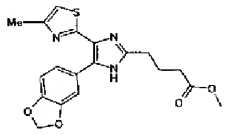
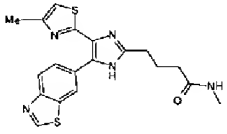
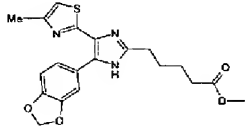
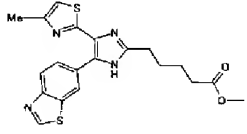
化合物162				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.34 (3H, s), 2.83 (2H, m), 2.95 (2H, m), 3.46–3.58 (8H, m), 7.13 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.10 (1H, m), 8.12 (1H, m), 8.88 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 12.55 (1H, s)
化合物163			199.0–199.5	
化合物164			144.5–145.0	
化合物165				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.09–2.14 (2H, m), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.43–2.49 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.09 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (1H, m)
化合物166		HCl		(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.99–2.18 (2H, m), 2.31 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.77–2.97 (5H, m), 6.22 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.56 (1H, brs), 9.01 (1H, s)
化合物167			158.0–159.0	
化合物168				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.70–1.91 (4H, m), 2.40 (2H, m), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.72 (1H, brs), 7.90 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.02 (1H, s)

表1 (続き)

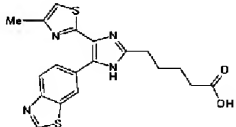
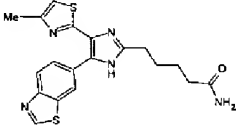
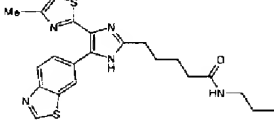
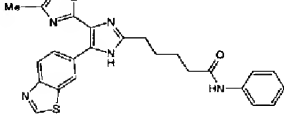
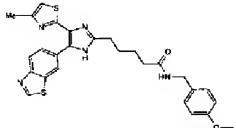
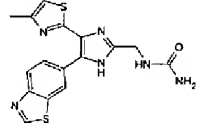
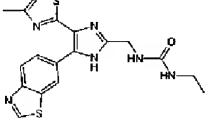
化合物169				(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm: 1.52–1.65 (2H, m), 1.76–1.89 (2H, m), 2.30 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.43 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.33 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.56 (1H, s)
化合物170				(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm: 1.52–1.79 (4H, m), 2.11 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.34 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 2.69 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.72 (1H, brs), 7.13 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.27 (1H, brs), 8.12 (2H, brs), 8.90 (1H, brs), 9.42 (1H, s), 12.51 (1H, brs)
化合物171				(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm: 0.82 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.39 (2H, m), 1.55–1.73 (4H, m), 2.12 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.33 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.99 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.77 (1H, brt, $J = 5.6$ Hz), 8.13 (2H, m), 8.90 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 12.49 (1H, brs)
化合物172		HCl	105.0–117.5	
化合物173			140.0–140.5	
化合物174				(300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm: 2.35 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 4.30 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.69 (2H, s), 6.47 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.05 (1H, m), 8.15 (1H, m), 8.82 (1H, s), 9.44 (1H, s)
化合物175			189.0–191.0	

表1(続き)

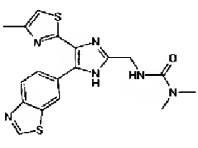
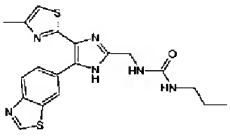
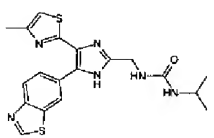
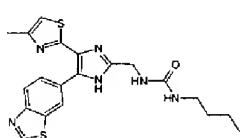
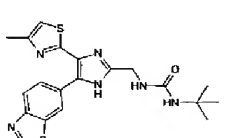
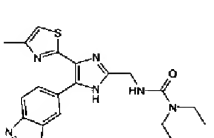
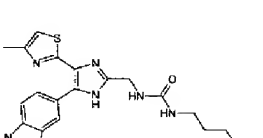
化合物176				(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.94 (6H, s), 4.51 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.39 (1H, m), 6.75 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.02 (1H, s)
化合物177			179.5-182.0	
化合物178			178.5-180.0	
化合物179			190.5-191.5	
化合物180				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.31 (9H, s), 2.41 (3H, d, J = 0.8 Hz), 4.43 (2H, brs), 4.93 (1H, brs), 6.01 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.02 (1H, s)
化合物181			222.5-223.0	
化合物182			199.0-201.0	

表1(続き)

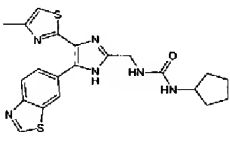
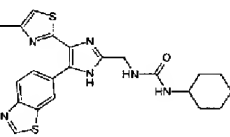
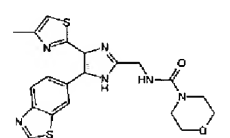
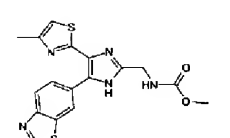
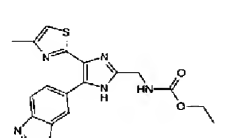
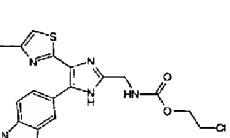
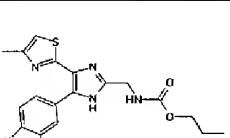
化合物183			185.5-188.0	
化合物184				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.05-1.84 (10H, m), 2.39 (3H, d, J = 0.8 Hz), 3.47 (1H, m), 4.60 (2H, brs), 5.39 (1H, m), 6.75 (1H, d, J = 0.9 Hz), 6.84 (1H, m), 7.77 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, d, J = 1.7 Hz), 9.05 (1H, s)
化合物185			205.5-206.0	
化合物186			207.0-209.0	
化合物187			183.0-184.0	
化合物188			202.0-204.0 (dec.)	
化合物189			200.5-201.0	

表1(続き)

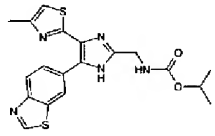
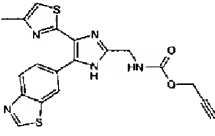
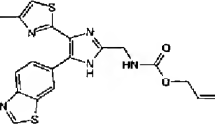
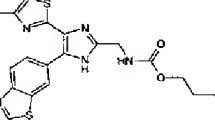
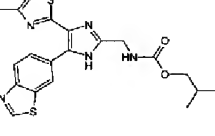
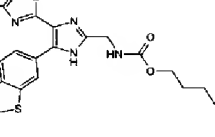
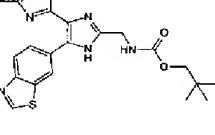
化合物190			180.0-181.0	
化合物191				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.44 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.50 (1H, t, J = 2.5 Hz), 4.50 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.74 (2H, d, J = 2.5 Hz), 5.79 (1H, t, J = 6.1 Hz), 6.75 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.04 (1H, s)
化合物192		HCl	174.0-175.0	
化合物193			161.0-162.0	
化合物194			142.5-144.0	
化合物195			177.5-178.5	
化合物196			170.5-171.5	

表1(続き)

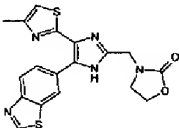
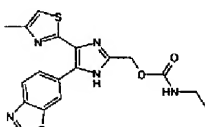
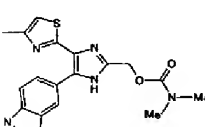
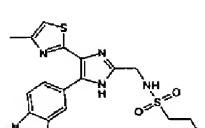
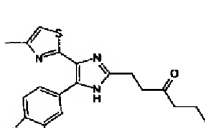
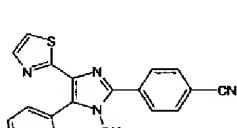
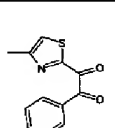
化合物197			232.0-233.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.34 (3H, s), 3.60-3.68 (2H, m), 4.28-4.36 (2H, m), 4.49 (2H, s), 7.16 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.08 (1H, br), 8.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.83 (1H, br), 9.44 (1H, s), 12.93 (1H, br)
化合物198			144.0-145.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.04 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.34 (3H, s), 2.99-3.12 (2H, m), 5.04 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.34 (1H, brt, J = 5.7 Hz), 8.03-8.20 (2H, m), 8.90 (1H, brs), 9.45 (1H, s), 13.06 (1H, brs)
化合物199			181.5-182.0	
化合物200				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.07 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.89 (2H, m), 2.44 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.08 (2H, m), 4.44 (2H, d, J = 6.2 Hz), 5.47 (1H, m), 6.76 (1H, s), 7.83 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.45 (1H, brs), 9.04 (1H, s)
化合物201			145.0-146.0	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.58-1.71 (2H, m), 2.44 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.44-2.50 (2H, m), 2.95-3.11 (4 H, m), 6.72 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.5, 0.6 Hz), 8.48 (1H, br), 9.03 (1H, s)
化合物202			248.0-251.0 (dec.)	
化合物203			131.5-132.5	

表1(続き)

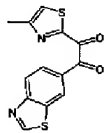
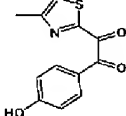
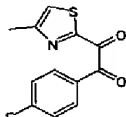
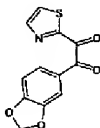
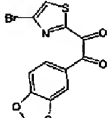
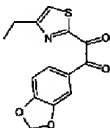
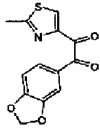
化合物204			134.5-135.5	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.51 (3H, d, J = 0.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 8.5, 0.6 Hz), 8.64 (1H, dd, J = 1.7, 0.6 Hz), 9.23 (1H, s)
化合物205				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.53 (3H, d, J = 0.8 Hz), 6.77-6.84 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.80-7.87 (2H, m)
化合物206			75.0-77.0	
化合物207				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 6.09 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.11 (1H, d, J = 3.0 Hz)
化合物208				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 6.11 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.47-7.54 (2H, m), 7.72 (1H, s)
化合物209				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.28 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.87 (2H, qd, J = 7.6, 0.8 Hz), 6.09 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41 (1H, t, J = 0.8 Hz), 7.49-7.53 (2H, m)
化合物210				(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.76 (3H, s), 6.08 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.50-7.57 (2H, m), 8.23 (1H, s)

表1 (続き)

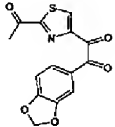
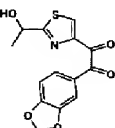
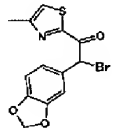
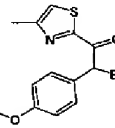
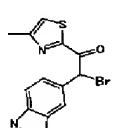
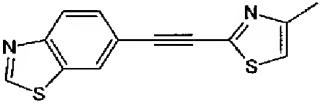
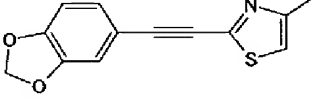
化合物211				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.69 (3H, s), 6.11 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J = 8.1, 0.5 Hz), 7.50–7.58 (2H, m), 8.65 (1H, s)
化合物212				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.65 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.71 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.19 (1H, m), 6.09 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz), 8.33 (1H, s)
化合物213				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.54 (3H, d, J = 0.9 Hz), 5.95–5.99 (2H, m), 6.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.78 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J = 7.9, 1.9 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 0.9 Hz)
化合物214				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.54 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.80 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.88 (2H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.59 (2H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz)
化合物215				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.55 (3H, d, J = 0.9 Hz), 6.99 (1H, s), 7.34 (1H, q, J = 0.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.7, 2.0 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.7 Hz), 9.04 (1H, s)
化合物216			116.0–117.0	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.51 (3H, d, J = 0.9 Hz), 6.96 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.07 (1H, s)
化合物217			111.5–112.0	



表1(続き)

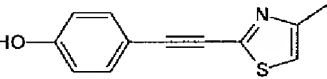
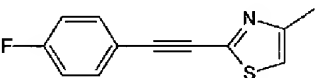
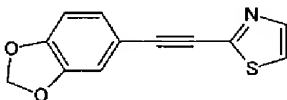
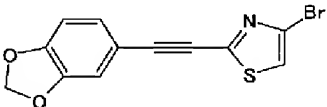
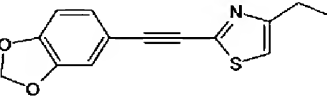
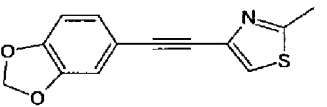
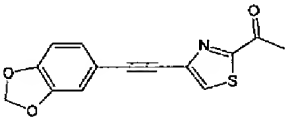
化合物218				(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.49 (3H, d, J = 0.9 Hz), 5.72 (1H, br), 6.73–6.88 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.39–7.48 (2H, m)
化合物219			82.0–83.0	
化合物220				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 6.02 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.03 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.36 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 3.4 Hz),
化合物221				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 6.02 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.00 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.23 (1H, s)
化合物222				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.84 (2H, qd, J = 7.5, 0.9 Hz), 6.01 (2H, s), 6.81 (1H, dd, J = 8.1, 0.3 Hz), 6.91 (1H, t, J = 0.9 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 1.7, 0.3 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz)
化合物223				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.73 (3H, s), 5.99 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.32 (1H, s)
化合物224				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.75 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.76 (1H, s)

表1(続き)

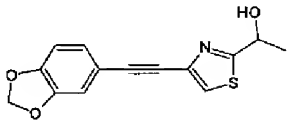
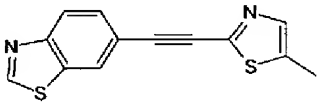
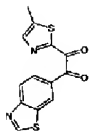
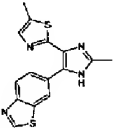
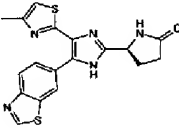
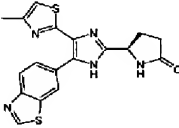
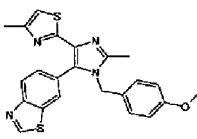
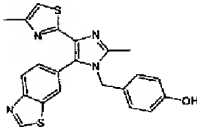
化合物225				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.67 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.86 (1H, m), 5.16 (1H, m), 5.99 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.00 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.44 (1H, s)
化合物226			137.0–140.0	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.53 (3H, d, J = 1.1 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.5, 1.6 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.5, 0.6 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 1.6, 0.5 Hz), 9.07 (1H, s)
化合物227			154.0–155.0	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.65 (3H, d, J = 1.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 8.5, 0.6 Hz), 8.63 (1H, dd, J = 1.7, 0.6 Hz), 9.22 (1H, s)
化合物228			210.0–211.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.37 (3H, s), 2.42 (3H, s), 7.44 (1H, brs), 8.09–8.15 (2H, m), 8.78 (1H, br), 9.42 (1H, s), 12.53 (1H, br)
化合物229			273.0–275.0 (dec.)	
化合物230			263.0–268.0 (dec.)	
化合物231			144.0–145.0	
化合物232			215.5–218.5	

表1(続き)

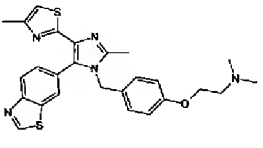
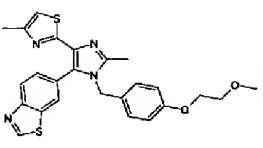
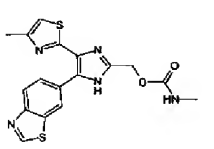
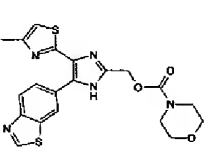
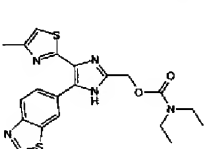
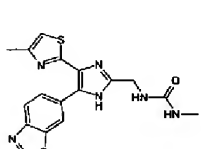
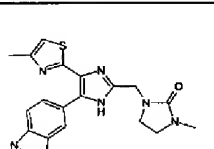
化合物233			146.5-148.0	
化合物234			129.5-131.0	
化合物235			158.0-159.5	
化合物236		HCl		(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.39 (3H, d, J = 1.1 Hz), 3.34-3.49 (4H, m), 3.54-3.63 (4H, m), 5.27 (2H, s), 7.29 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 8.5, 0.5 Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.52 (1H, s)
化合物237		HCl	119.0-124.0	
化合物238			239.0-239.5	
化合物239			232.0-233.5	

表1(続き)

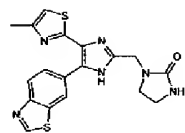
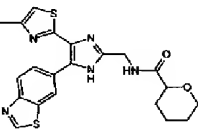
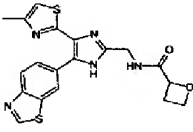
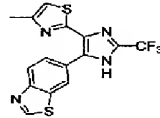
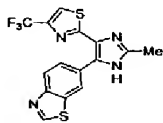
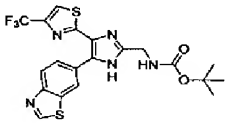
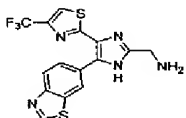
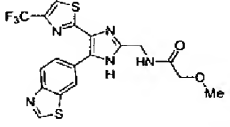
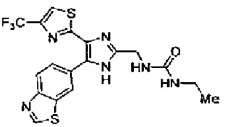
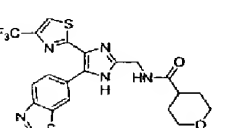
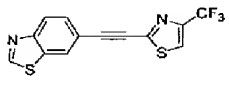
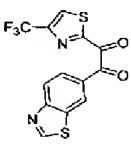
化合物240			236.0-237.0	
化合物241			220.5-222.0	
化合物242			224.5-226.5	
化合物243			253.0-255.0 (dec.)	
化合物244			190.5-192.0	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.40 (3H, s), 8.03 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.34 (1H, s), 8.89 (1H, brs), 9.45 (1H, s), 12.78 (1H, br)
化合物245				(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.49 (9H, s), 4.40 (2H, d, J = 6.2 Hz), 5.32 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.65 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J = 8.4, 1.3 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.90 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.06 (1H, s)
化合物246		2HCl		(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 4.17-4.28 (2H, m), 8.06 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.43 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.67 (2H, brs), 8.93 (1H, d, J = 1.7 Hz), 9.49 (1H, s)

表1 (続き)

化合物247				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 3.37 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.8 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.34–8.39 (2H, m), 8.83 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.46 (1H, s), 12.92 (1H, brs)
化合物248				(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.01 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.00–3.11 (2H, m), 4.33 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.08 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.37 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, s), 8.84 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.46 (1H, s), 12.93 (1H, brs)
化合物249				(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.72–1.89 (4H, m), 2.38–2.52 (1H, m), 3.33–3.46 (2H, m), 3.96–4.06 (2H, m), 4.58 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.74 (1H, brt, J = 5.1 Hz), 7.61 (1H, s), 7.81 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.65 (1H, brs), 9.06 (1H, s)
化合物250			153.0–154.0	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 7.74 (1H, dd, J = 8.5, 1.6 Hz), 7.81 (1H, q, J = 0.9 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.5, 0.6 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 1.7, 0.6 Hz), 9.11 (1H, s)
化合物251			163.5–164.5	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 8.14–8.32 (3H, m), 8.69 (1H, m), 9.27 (1H, s)

## [0109] 試験例1 [Smad2/3リン酸化阻害活性試験]

A549細胞を、プレートに播種し、10%FBSを添加したHam's F-12培地中で、一晚培養した。化合物添加又は無添加の同培地と培地交換し、2時間培養を行った後、TGF- $\beta$  1を終濃度1 ng/mLとなるように添加し、さらに1時間培養を行った。培養終了時、培地を除去し、PBSで細胞を洗浄後、RIPA溶液を用いて細胞を溶解した。細胞溶解液を、抗Smad2/3抗体を用いて免疫沈降した後、ウェスタンブロット解析を行った。一次抗体としてラビット抗リン酸化セリン抗体を、二次抗体としてHRP標識した抗ラビットIgG抗体を、また検出用試薬としてECL Western blotting detection reagentsを用い、Limi-Imager F1 (Roche Diagnostics)等を用いて発光量を測定した。

上記方法によってTGF- $\beta$  1刺激によるSmad2/3リン酸化に対する化合物の阻害活性を測定し、IC50値を算出した。

その結果を表2に示した。

[0110] [表2]

表 2

化合物番号	IC50 (nM)	化合物番号	IC50 (nM)
化合物 5 0	80	化合物 1 2 9	107
化合物 5 2	24	化合物 1 7 1	89
化合物 5 7	45	化合物 1 7 5	126
化合物 6 8	31	化合物 1 7 6	77
化合物 8 0	89	化合物 1 8 6	38
化合物 8 1	52	化合物 1 9 1	31
化合物 8 3	99	化合物 1 9 7	92
化合物 8 7	38	化合物 1 9 8	93
化合物 1 0 5	32	化合物 1 9 9	70
化合物 1 2 4	67	化合物 2 0 1	42

[0111] 試験例2 [毛包細胞増殖試験]

毛包細胞は、荒瀬らの方法(Araseら, J Dermatol sci 2, 66-70 (1991))に従い、ヒト抜毛髪から分離し、KGM-2(Clonetics)を用いて培養した。

毛包細胞を24穴プレートに播種して一晚培養後、化合物添加又は無添加の培地と交換し、2時間培養後TGF- $\beta$  1を終濃度0.1 ng/mLとなるように培地に添加し、さらに72時間培養を行った。培養終了2時間前に培地の1/10量のAlamar blue試薬を培地に添加し、培地の蛍光強度(Ex: 544 nm, Em: 590 nm)を測定して生細胞数の測定を行った。TGF- $\beta$  を添加せずに72時間培養を行った際の生細胞数を100%とし、TGF- $\beta$  単独投与時およびTGF- $\beta$  と化合物を同時に添加した際の生細胞数を図1に示した。

産業上の利用可能性

[0112] 本発明の化合物はTGF- $\beta$  のI型受容体であるALK5の阻害作用を有し、ヒト及び動物におけるTGF- $\beta$  のI型受容体であるALK5が関わる疾患、例えば抗脱毛症薬

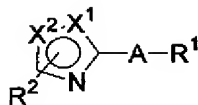
及び糖尿病性腎症治療薬として有用である。

#### 図面の簡単な説明

[0113] [図1]TGF- $\beta$  を添加せずに72時間培養を行った際の生細胞数を100%とし、TGF- $\beta$  単独投与時およびTGF- $\beta$  と化合物を同時に添加した際の生細胞数を示す図である。

## 請求の範囲

[1] 式



{式中、

 $X^1$ 及び $X^2$ は相異なって硫黄原子又は炭素原子を示し、 $R^1$ はフェニル基；

ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ

基、ヒドロキシ基、炭素原子数7～12個のフェニルアルコキシ基及び炭素原子数

1

～6個のアルキルアミノ基から選ばれる1～5個で置換されたフェニル基；

N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5～7員の複素芳香環  
若

しくは非芳香環と縮合したフェニル基；

ピリジル基；

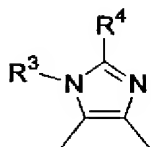
キノリル基；

イソキノリル基；又は

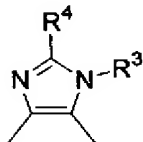
N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5～7員の複素芳香環と  
縮合したピリジル基を示し、 $R^2$ は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、1～5個のハロゲン  
原子で置換された炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコ  
キシ基、炭素原子数1～6個のアルカノイル基又は炭素原子数1～5個のヒドロキシアル  
キル基を示し、

Aは式





又は



[式中、

R<sup>3</sup>は水素原子；

ヒドロキシ基；

炭素原子数1～6個のアルキル基；

炭素原子数7～12個のフェニルアルキル基；又は

ヒドロキシ基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換された炭素原子数1～6個のアルコキシ基、炭素原子数1～6

個

のアルキルアミノ基で置換された炭素原子数1～6個のアルコキシ基、

で置換された炭素原子数7～12個のフェニルアルキル基を示し、

R<sup>4</sup>はフェニル基；

ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個のアル

コ

キシ基、カルバモイル基及びシアノ基から選ばれる1～5個で置換されたフェ

ニ

ル基；

水素原子；

炭素原子数1～12個のアルキル基；

炭素原子数2～12個のアルケニル基；

炭素原子数3～7個のシクロアルキル基；

炭素原子数1～6個のアルコキシ基、ヒドロキシ基、炭素原子数8～12個の

アルコキシフェニルアルコキシ基、フタルイミドイル基、トルエンスルホニルオキシ基、又はモルホリノ基で置換された炭素原子数1〜12個のアルキル基；オキソ基で置換された炭素原子数3〜9個のシクロアルキル基；1〜5個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1〜6個のアルキル基

テトラヒドロピラニル基；

4-ヒペリジニル基；

炭素原子数1〜6個のアルキル基又はt-ブトキシカルボニル基で置されたピ

ペ

リジニル基；

シクロヘキサンスピロ-2'-(1,3-ジオキサニル)基；

ピロリジン-2-オン-5-イル基；

式  $-Y^1-Z^1-NR^5-Z^2-Y^2-R^6$

(式中、

$Y^1$ 及び $Y^2$ は同一又は相異なって

単結合又は

炭素原子数1〜12個のアルキレン基を示し、

$R^5$ は

水素原子又は

炭素原子数1〜12個のアルキル基を示し、

$Z^1$ 及び $Z^2$ は同一又は相異なって

単結合；

炭素原子数1〜7個のアルキレン基；

$-CO-$ ；

$-CO_2-$ ；

$-SO_2-$ 又は

$-OCO-$ を示し、

$R^6$ は

炭素原子数3〜7個のシクロアルキル基；

1〜3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1〜6個のアルキル基；

炭素原子数2〜6個のアルケニル基；

炭素原子数2〜6個のアルキニル基；

アミノ基；

炭素原子数1〜6個のアルキル基、炭素原子数3〜7個のシクロアルキル基及び1〜2個のブトキシカルボニル基から選ばれる1〜2個で置換されたアミノ基；

ピペリジノ基；

ピペリジニル基；

炭素原子数1〜6個のアルキル基で置換されたピペリジニル基；

ピロリジニル基；

ピペラジニル基；

炭素原子数1〜6個のアルキル基で置換されたピペラジニル基；

モルホリノ基；

ヒドロキシ基；

炭素原子数1〜6個のアルコキシ基；

ヒドロキシ基又は炭素原子数1〜6個のアルコキシ基で置換された炭素原子数1〜6個のアルコキシ基；

オキセタン-2-イル基；

テトラヒドロフラニル基；

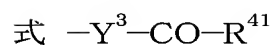
テトラヒドロピラニル基；

水素原子；

フェニル基；

炭素原子数1〜4個のアルコキシ基で置換されたフェニル基又はR<sup>6</sup>は当該式中の窒素原子と結合して環を形成する基を示す。)で示される基；

又は



(式中、

$Y^3$ は

単結合又は

炭素原子数1〜7個のアルキレン基を示し、

$R^{41}$ は

ヒドロキシ基；

炭素原子数1〜6個のアルコキシ基；

ピペリジノ基；

炭素原子数1〜6個のアルキル基、炭素原子数5〜10個のモルホリノアルキル基、炭素原子数2〜14個のアルキルアミノアルキル基で置換されたピペラジン-1-イル基；

又は

モルホリノ基を示す。)で示される基を示す。]

で示される基を示す。}で表されるチアゾール誘導体又はその医薬上許容される塩。

- [2]  $R^2$ が水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1〜6個のアルキル基又は1〜5個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1〜6個のアルキル基である請求の範囲1に記載のチアゾール誘導体又はその医薬上許容される塩。
- [3]  $R^2$ が炭素原子数1〜6個のアルキル基又はトリフルオロメチル基である請求の範囲1に記載のチアゾール誘導体又はその医薬上許容される塩。
- [4]  $R^2$ がメチル基又はトリフルオロメチル基である請求の範囲1に記載のチアゾール誘導体又はその医薬上許容される塩。
- [5]  $R^1$ がN、O及びSから選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5〜7員の複素芳香環若しくは非芳香環と縮合したフェニル基である請求の範囲1〜4のいずれか1項に記載のチアゾール誘導体又はその医薬上許容される塩。
- [6]  $X^1$ が硫黄原子であり、 $X^2$ が炭素原子である請求の範囲1〜5のいずれか1項に記載のチアゾール誘導体又はその医薬上許容される塩。
- [7] 請求の範囲1〜6のいずれか1項に記載のチアゾール誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするALK5阻害剤。
- [8] 糸球体腎炎、糖尿病性腎症、肝線維化症、肝硬変、肺線維化症、増殖性硝子体

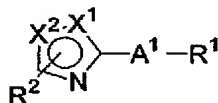
網膜症、脱毛症治療剤又は育毛剤である請求の範囲7に記載のALK5阻害剤。

[9] 外用剤である請求の範囲7又は8に記載のALK5阻害剤。

[10] ALK5阻害剤を有効成分とする毛包細胞増殖促進剤。

[11] ALK5阻害剤を有効成分とする発毛剤又は育毛剤。

[12] 式



[式中、

X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>は相異なって硫黄原子又は炭素原子を示し、

R<sup>1</sup>はフェニル基；

ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、ヒドロキシ基、炭素原子数7～12個のフェニルアルコキシ基及び炭素原子数1～6個のアルキルアミノ基から選ばれる1～5個で置換されたフェニル基；

N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5～7員の複素芳香環若しくは非芳香環と縮合したフェニル基；

ピリジル基；

キノリル基；

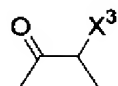
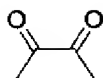
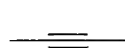
イソキノリル基；又は

N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5～7員の複素芳香環と縮合したピリジル基を示し、

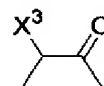
R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、1～5個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、炭素原子数1～6個のアルカノイル基又は炭素原子数1～5個のヒドロキシアルキル基を示し、

A<sup>1</sup>は式

A<sup>1</sup>は式



又は

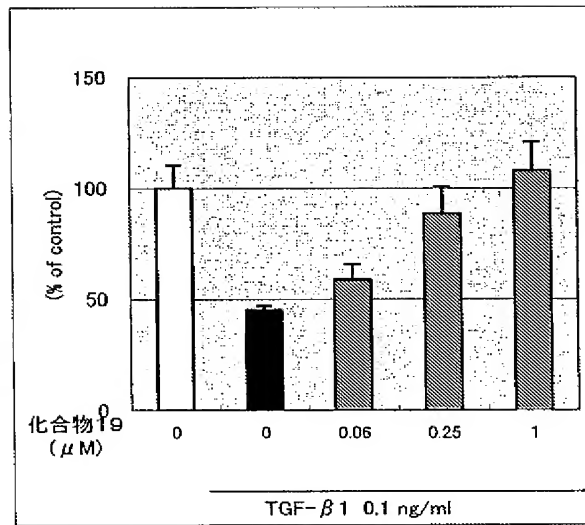
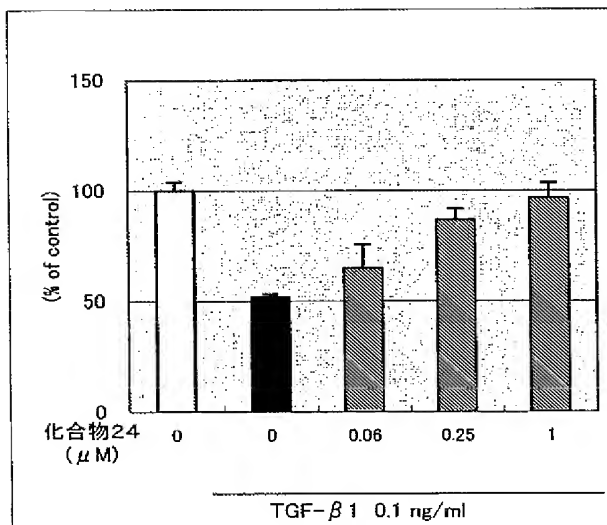


は

(式中、X<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基を示す。)で示される基を示す。]で表されるチアゾール誘導体又はその医薬上許容される塩。

1/1

[図1]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003755

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D417/04, A61K31/426, 31/427, 31/428, 31/4439, 31/454, 45/00,  
A61P1/16, 11/00, 13/12, 17/14, 27/02, 43/00, C07D277/24, 417/06,  
417/14//A61K7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D401/00-421/14, A61K31/00-31/80, 45/00-45/08,  
A61P1/00-43/00, C07D277/00-277/24, A61K7/00-7/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), CAPLUS (STN),  
REGISTRY (STN), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-524010 A (Smithkline Beecham PLC), 12 August, 2003 (12.08.03), & WO 01/62756 A1 & AU 200133918 A & NO 200203953 A & EP 1257543 A1 & KR 2002073597 A & CZ 200202852 A3 & HU 200204514 A & CN 1404478 A & US 2003/0166633 A1 & ZA 200206642 A & MX 2002008082 A1 & NZ 520753 A & US 2004-0220230 A1	1-12
A	WO 03/087304 A1 (BIOGEN, INC.), 23 October, 2003 (23.10.03), & AU 2003228446 A1 & EP 1499308 A2 & KR 2004094908 A & NO 200404779 A	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
26 May, 2005 (26.05.05)

Date of mailing of the international search report  
14 June, 2005 (14.06.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003755

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/042207 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 22 May, 2003 (22.05.03), & EP 1444227 A1 & AU 2002356620 A1 & US 2004/0266842 A1 & JP 2005-513018 A	1-12
A	WO 02/076494 A2 (BIOPHARM GESELLSCHAFT ZUR BIOTECHNOLOGISCHEN ENTWICKELUNG VON PHARMAKA MBH), 03 October, 2002 (03.10.02), & EP 1372698 A2 & AU 2002257703 A1 & US 2004/0097456 A1 & JP 2004-525930 A	1-11
A	WO 03/080592 A1 (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 02 October, 2003 (02.10.03), & JP 2004-175780 A & AU 2003220931 A1	1-11
A	SOMA, T. et al., Analysis of Apoptotic Cell Death in Human Hair Follicles In Vivo and In Vitro. J.Invest.Dermatol., 1998, 111, pages 948 to 954	1-11
A	FOITZIK, K. et al., Control of murine hair follicle regeneration (catagen) by TGF- $\beta$ 1 in vivo. FASEB J., 2000, 14, pages 752 to 760	1-11

· With respect to claims 10 and 11

With respect to the subject matters of claims 10 and 11, the active ingredient is defined only as an ALK 5 inhibitor.

However, it is not obvious even to persons skilled in the art that what chemical structure enables a compound to have ALK 5 inhibitory activity. The mere statement that the active ingredient is an ALK 5 inhibitor is hence unclear as to what compound the subject matters contain as the active ingredient.

In view of the statements in the description, ones described as those corresponding to the ALK 5 inhibitor are limited to those containing the compounds of claims 1-6 as an active ingredient. There is no statement on the case where a compound having another chemical structure and ALK 5 inhibitory activity is contained as the active ingredient. Consequently, it is not considered that the description includes a statement that such a case produces the same activity as those disclosed in the description.

Therefore, the statements in claims 10 and 11 make the subject matters of these claims unclear. It cannot be said that such statements in the description are clear and sufficient to such a degree that persons skilled in the art can practice the subject matters of claims 10 and 11. The statements do not sufficiently support these claims (Articles 5 and 6 of the PCT).

The statements in the description of this application lack a support to the subject matters of these claims. It should hence be noted that in preparing an international search report, a search was made through prior-art documents for the case where the active ingredient is limited to the compounds of claims 1-6.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D417/04, A61K31/426, 31/427, 31/428, 31/4439, 31/454, 45/00, A61P1/16, 11/00, 13/12, 17/14, 27/02, 43/00, C07D277/24, 417/06, 417/14 // A61K7/06

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D401/00-421/14, A61K31/00-31/80, 45/00-45/08 A61P1/00-43/00, C07D277/00-277/24, A61K7/00-7/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), Cplus (STN), REGISTRY (STN), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS), WPI (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2003-524010 A (スミスクライン ヒーチャム パブリック リミテッド カンパニー) 2003.08.12 & WO 01/62756 A1 & AU 200133918 A & NO 200203953 A & EP 1257543 A1 & KR 2002073597 A & CZ 200202852 A3 & HU 200204514 A & CN 1404478 A & US 2003/0166633 A1 & ZA 200206642 A & MX 2002008082 A1 & NZ 520753 A & US 2004/0220230 A1	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26.05.2005

国際調査報告の発送日 14.6.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

9736

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 03/087304 A1 (BIOGEN, INC.) 2003.10.23 & AU 2003228446 A1 & EP 1499308 A2 & KR 2004094908 A & NO 200404779 A	1 - 1 2
A	WO 03/042207 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2003.05.22 & EP 1444227 A1 & AU 2002356620 A1 & US 2004/0266842 A1 & JP 2005-513018 A	1 - 1 2
A	WO 02/076494 A2 (BIOPHARM GESELLSCHAFT ZUR BIOTECHNOLOGISCHEN ENTWICKELUNG VON PHARMAKA MBH) 2002.10.03 & EP 1372698 A2 & AU 2002257703 A1 & US 2004/0097456 A1 & JP 2004-525930 A	1 - 1 1
A	WO 03/080592 A1 (住友化学工業株式会社) 2003.10.02 & JP 2004-175780 A & AU 2003220931 A1	1 - 1 1
A	SOMA, T., <i>et al.</i> , Analysis of Apoptotic Cell Death in Human Hair Follicles <i>In Vivo</i> and <i>In Vitro</i> . J. Invest. Dermatol., 1998, 111, pp. 948-954	1 - 1 1
A	FOITZIK, K., <i>et al.</i> , Control of murine hair follicle regeneration (catagen) by TGF- $\beta$ 1 <i>in vivo</i> . FASEB J., 2000, 14, pp. 752-760	1 - 1 1

## ○請求の範囲10、11について

請求の範囲10および11に係る発明について、有効成分はALK5阻害剤とされるのみである。

しかしながら、いかなる化学構造を有する化合物ならばALK5阻害活性を有するものであるのかは当業者といえども自明なものであるということができないから、単にALK5阻害剤とされるのみではいかなる化合物を有効成分とするものであるのかが不明確である。

また、明細書の記載をみると、ALK5阻害剤に相当するものとして記載されているのは請求の範囲1から6に係る化合物を有効成分とするもののみであって、他の化学構造を有する化合物であってALK5阻害活性を有するものと有効成分とする場合に関しては何ら記載されていないため、このような場合についても明細書に記載されたものと同様の作用を示すことが記載されたものとは認められない。

したがって、請求の範囲10および11の記載によってはこれらの請求の範囲に係る発明が不明確であり、また、このような明細書の記載によつては、当業者が請求の範囲10および11に係る発明を実施することができる程度に明確かつ十分に記載されたものとはいえず、これらの請求の範囲に係る発明について十分な裏付けとなるように記載されたものともいうことができない(PCT5条および6条)。

そして、本願明細書の記載はこれらの請求の範囲に係る発明に関し裏付けを欠くものとなっているから、国際調査報告の作成に際しては、有効成分が請求の範囲1から6に係る化合物である場合限定して、先行技術調査を行っている点に留意されたい。